Mercaptopurine XALUPRINE®

Fiche Professionnels de santé
V1-2, décembre 2022

Mécanisme d'action et indications AMM[1]

Antimétabolite

- Cytotoxique : **analogue de la purine** → prodrogue inactive dont les métabolites (nucléotides thioguanidiques) inhibent la synthèse *de novo* de la purine et les interconversions entre les nucléotides puriques ; ils sont également incorporés dans les acides nucléiques → effets cytotoxiques
- Indication : traitement de la **leucémie aiguë lymphoblastique** (LAL) chez les adultes, les adolescents et les enfants

Présentation et caractéristiques [1]

- Suspension orale de couleur rose à brune
- **[c] = 20 mg/ml** ; flacon de 100 ml

- Chaque boîte contient 1 flacon en verre (bouchon inviolable avec sécurité enfant), 1 adaptateur, 1 seringue violette graduée jusqu'à 1 ml et 1 seringue blanche graduée jusqu'à 5 ml.
- Après ouverture, se conserve 56 jours à température ambiante.

Prescription et dispensation [2]

- Prescription **hospitalière** (liste I) réservée aux spécialistes en hématologie
- Surveillance particulière pendant le traitement
- Dispensation en pharmacies de ville

Posologie & modalités de prise [1]

Posologie : selon la phase du traitement, les doses de départ ou finales varient entre **25 et 75 mg/m²/jour** (voir tableau § 4.2 RCP), mais doivent être plus faibles chez les patients présentant une activité de l'enzyme thiopurine méthyltransférase (TPMT) réduite ou nulle (voir § 4.4 RCP).

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

- IR **légère, modérée** ou **sévère**

et

- IH **légère, modérée** ou **sévère**

→ absence de donnée, envisager la réduction des doses de départ.

Modalités de prise : 1 prise/jour, de préférence le **soir**, **à distance** du repas et d'une consommation de lait/produits laitiers (administration au moins 1h avant ou 2h après). Boire de l'eau après la prise.

- **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[4].
- **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[4].

Surveillances spécifiques [1]

NFS	Surveillance régulière et selon clinique
Fonction hépatique	Surveillance biologique hebdomadaire ; plus étroite chez les patients présentant une pathologie hépatique préexistante ou recevant un autre traitement potentiellement hépatotoxique. **Informer le patient qu'il doit interrompre immédiatement le traitement en cas d'ictère.** *Effets indésirables fréquents : stase biliaire, hépatotoxicité*
Fonction rénale	Surveillance uricémie et uricosurie
Mutagénicité et carcinogénicité	Surveillance du risque de développement (rare) de syndromes lymphoprolifératifs et autres malignités, telles que cancers de la peau, sarcomes, cancer du col de l'utérus in situ
Contraception	Hommes et femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et durant les 3 mois qui suivent la dernière prise.
Grossesse/Allaitement	Xaluprine® ne doit pas être administré aux patientes enceintes ou susceptibles de l'être sans une évaluation minutieuse du rapport bénéfice/risque. Interrompre l'allaitement.
Intolérance ou allergie	Traitement déconseillé en cas d'intolérance au fructose, de déficit en sucrase-isomaltase ou de de malabsorption du glucose-galactose

©OMEDIT Bretagne, Normandie et Pays de la Loire

PRINCIPALES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES [1,3]

Voie métabolique principale : enzyme TPMT

Niveau	Médicaments concernés	Nature de l'interaction médicamenteuse
Contre-indication	**Vaccin vivants atténués**	Pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après son arrêt.
	Inhibiteurs de la xanthine oxydase *(allopurinol, fébuxostat)*	Ralentissement du catabolisme hépatique de la mercaptopurine (**surdosage**). Si l'administration concomitante ne peut être évitée, administrer seulement 25% de la dose habituelle de 6-mercaptopurine.
Association déconseillée	*Phénytoïne*	Risque de survenue de convulsions par ↘ de l'absorption digestive de la phénytoïne ; risque d'↗ de la toxicité ou perte d'efficacité de la mercaptopurine par ↗ du métabolisme hépatique par la phénytoïne
Précaution d'emploi	**Antivitamine K** *(acénocoumarol, fluindione, warfarine)*	↗ du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR
	Mésalazine, olsalazine, sulfasalazine	Risque de majoration de l'effet myélosuppresseur de la mercaptopurine par inhibition de son métabolisme hépatique (**toxicité**)
	Antiacides gastriques, résines chélatrices *(colestyramine, sévélamer…)*, **topiques gastro-intestinaux**	↘ Absorption intestinale de la mercaptopurine (**inefficacité**) → Respecter un intervalle minimum de 2h entre les prises
A prendre en compte	**Phytothérapie, tisanes, huiles essentielles**	A évaluer au cas par cas à l'aide des bases de données disponibles (ex : HEDRINE)

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
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Eruption cutanée, photosensibilité	Conseils hygiéniques (voir fiche patient). Traitement par antihistaminique par voie orale ± dermocorticoïde ± produit émollient ± traitement des surinfections selon la sévérité. Avis spécialiste si grade ≥ 2 (***érythème sensible et couvrant 10-30 % de la surface corporelle***).
Affections gastro-intestinales	
Diarrhée	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Réhydratation et traitement symptomatique selon sévérité (antidiarrhéique ± probiotiques) ± anti-infectieux selon étiologie (voir fiche d'aide à la prise en charge de la diarrhée[4]). Avis si grade ≥ 2 (***augmentation de 4 à 6 selles/j par rapport à l'état habituel***) + surveillance (NFS, fièvre).
Nausées, vomissements, perte d'appétit	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement antiémétique (forme lyoc ou suppositoire) ± réhydratation selon sévérité (voir fiche d'aide à la prise en charge des nausées et vomissements[4]). Avis spécialiste si grade ≥ 2 (***≥ 3-5 vomissements/j, ↘ des prises alimentaires sans perte significative de poids, déshydratation ou malnutrition***).
Stomatite	Conseils hygiéno-diététiques (voir fiche patient). Traitement antalgique, bains de bouche (solution pure de bicarbonate de sodium 1,4% en gargarisme) ± anti-infectieux selon gravité (voir fiche d'aide à la prise en charge des mucites[4]). Avis spécialiste si grade ≥ 2 (***douleur, énanthème, ulcération non confluente, alimentation solide***).
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Anémie, leucopénie, thrombopénie	Surveillances biologique et clinique adaptées (voir page 1 et fiche patient). Avis spécialiste si grade ≥ 2 (***Hb = 8-10 g/dL, GB = 2-3 G/L, PNN = 1-1,5 G/L, Plaquettes = 50-75 G/L***).
Infections et infestations	
Infections	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 : arthralgie, fièvre, hypoglycémie, pancréatite (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

Pour plus d'information, se reporter aux sources suivantes (consultées le 14/12/2022) : 1 - RCP ; 2 - RSP ANSM ; 3 - Thésaurus IM de l'ANSM 10/2020 ; 4 - Fiches « Aide à la prise en charge des EI chimio-induits » et carnet de suivi disponibles sur www.omeditbretagne.fr ou www.omedit-paysdelaloire.fr