

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

AZATHIOPRINE VIATRIS 50 mg, comprimé pelliculé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé sécable contient 50 mg d'azathioprine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé sécable.

Comprimé pelliculé de couleur jaune clair, rond, biconvexe, portant les mentions « AE » au-dessus de « 50 » sur une face et une barre de sécabilité sur l'autre.

Le comprimé peut être divisé en deux demi-doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

L'azathioprine est indiqué, en association avec d'autres médicaments immunosuppresseurs, dans la prophylaxie du rejet aigu de greffe allogénique de rein, foie, cœur, poumon, pancréas. L'azathioprine est habituellement indiqué dans les régimes immunosuppresseurs comme complément aux agents immunosuppresseurs de base.

L'azathioprine est indiqué dans les maladies suivantes, chez les patients intolérants aux stéroïdes ou dont la réponse thérapeutique est insuffisante malgré un traitement utilisant de fortes doses de stéroïdes :

- Polyarthrite rhumatoïde sévère ne pouvant pas être contrôlée par des traitements moins toxiques ;
- Maladie intestinale inflammatoire chronique sévère ou modérément sévère (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique) ;
- Lupus érythémateux aigu disséminé ;
- Dermatomyosite ;
- Hépatite auto-immune ;
- Polyartérite noueuse ;

- Pemphigus ;
- Anémie hémolytique auto-immune réfractaire au traitement due à des anticorps chauds ;
- Purpura thrombopénique idiopathique chronique réfractaire.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Le traitement par azathioprine doit être instauré par un médecin expérimenté dans l'administration et la surveillance des médicaments immunosuppresseurs

Greffes

En fonction du régime immunosuppresseur adopté, une posologie d'attaque pouvant atteindre 5 mg/kg de masse corporelle/jour maximum, administrée par voie orale est habituellement donnée. La posologie d'entretien peut varier entre 1 et 4 mg/kg de masse corporelle/jour et elle peut être ajustée en fonction des exigences cliniques et de la tolérance hématologique. Il existe des preuves indiquant que le traitement peut être poursuivi indéfiniment, même si seulement de faibles doses sont nécessaires, en raison du risque de rejet.

Hépatite chronique auto-immune active

La dose initiale est généralement comprise entre 1,0 et 1,5 mg/kg de poids corporel/jour et la dose d'entretien peut atteindre 2 mg/kg de poids corporel/jour.

Autres conditions

En général, la dose de départ est comprise entre 1 et 3 mg/kg de masse corporelle/jour et elle doit être ajustée en fonction de la réponse clinique (qui risque de ne se manifester qu'après plusieurs semaines ou mois) et de la tolérance hématologique.

Quand la réponse thérapeutique est évidente, il faut envisager de baisser la dose d'entretien jusqu'à la dose la plus basse qui est compatible avec le maintien de ce résultat. Si l'état du patient ne s'améliore pas dans un délai allant de trois mois à quatre mois, il faut envisager d'interrompre l'administration de ce médicament. La dose d'entretien requise peut varier entre 1 mg/kg de masse corporelle/jour et 3 mg/kg de masse corporelle/jour, en fonction de la pathologie traitée et de la réponse individuelle du patient, ainsi que de la tolérance hématologique.

Interactions avec des inhibiteurs de xanthine oxydases

En cas d'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la xanthine oxydase tels que l'allopurinol, l'oxipurinol ou le thiopurinol, la dose d'azathioprine doit être réduite à 25 % de la dose initiale, car l'allopurinol, l'oxipurinol et le thiopurinol réduisent le métabolisme de l'azathioprine (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Arrêt :

L'azathioprine doit toujours être arrêtée progressivement, sous surveillance étroite.

Populations particulières

Utilisation chez les personnes âgées

Aucune information spécifique n'est disponible quant à la tolérance de l'azathioprine par les personnes âgées.

Il est conseillé de surveiller les fonctions rénales et hépatiques et d'envisager une réduction de dose s'il y a un impact fonctionnel (voir rubrique 4.2).

Il est recommandé d'utiliser les doses limites inférieures (pour les contrôles hématologiques, [voir rubrique 4.4](#)).

Insuffisance rénale et/ou hépatique :

Chez les insuffisants rénaux et/ou hépatiques, les doses administrées doivent se situer dans la fourchette inférieure des limites normales (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

On manque de données pour recommander l'utilisation de l'azathioprine pour le traitement de l'arthrite idiopathique juvénile, du lupus érythémateux disséminé, de la dermatomyosite et de la périartérite noueuse (chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans).

Pour les autres indications, les recommandations posologiques fournies s'appliquent aux enfants et aux adolescents comme aux adultes.

Population pédiatrique avec surpoids

Les enfants considérés en surpoids peuvent nécessiter des doses situées dans le haut de la plage posologique ; une étroite surveillance de la réponse au traitement est donc recommandée (voir rubrique 5.2).

Utilisation chez les patients déficients en TPMT

Les patients présentant des problèmes héréditaires d'activité faible ou inexistante activité de la thiopurine S méthyltransférase (TPMT) sont au risque accru de toxicité sévère de l'azathioprine à des doses conventionnelles, et nécessitent généralement une réduction significative de la dose. La dose initiale optimale pour les patients homozygotes ayant un déficit en TPMT n'a pas été établie (voir rubriques 4.4 et 5.2).

La plupart des patients présentant un déficit en TPMT hétérozygote tolèrent la dose recommandée en azathioprine, mais certains d'entre eux peuvent nécessiter une réduction de dose. Les tests de génotype et de phénotype en TPMT sont disponibles (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 d'intoxication sévère par l'azathioprine (voir rubrique 4.4). Ces patients requièrent généralement une réduction posologique ; en particulier les porteurs homozygotes pour les variants de NUDT15 (voir rubrique 4.4). Un génotypage des variants de NUDT15 peut être envisagé avant la mise en œuvre d'un traitement par l'azathioprine. Dans tous les cas, une étroite surveillance de la numération sanguine est nécessaire.

Mode d'administration

Les comprimés d'AZATHIOPRINE VIATRIS sont destinés à la voie orale. Les comprimés doivent être avalés avec un verre d'eau (200 mL minimum). Les comprimés d'AZATHIOPRINE VIATRIS doivent être pris au moment des repas.

L'azathioprine doit être prise au moins une heure avant ou deux heures après l'ingestion de lait ou de produits laitiers. (voir rubrique 5.2).

La division du comprimé doit être évitée sauf en cas d'arrêt progressif. Si nécessaire, pour des posologies à long terme, le dosage à 25 mg doit être utilisé (voir rubriques 4.4 et 6.6).

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à l'azathioprine, à la 6-mercaptopurine (métabolite de l'azathioprine) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Vaccination

La vaccination avec des vaccins vivants peut provoquer une infection chez les patients immunodéprimés. Il est donc recommandé de ne pas administrer de vaccins vivants aux patients sous azathioprine et jusqu'au moins trois mois après la fin du traitement (voir rubrique 4.5).

Si des vaccins inactivés ou toxoïdes sont appliqués avec l'azathioprine, la réponse immunitaire doit toujours être contrôlée par détermination du titre.

Ribavirine

L'administration de ribavirine en association avec l'azathioprine n'est pas recommandée. La ribavirine peut réduire l'effet et peut augmenter la toxicité de l'azathioprine (voir rubrique 4.5).

Surveillance du traitement

L'initiation du traitement par l'azathioprine pour les infections graves préexistantes, les troubles graves de la fonction du foie et de la moelle osseuse ainsi que la présence de pancréatite ne doit être effectuée qu'avec un examen attentif des avantages-risques et des précautions décrites ci-dessous.

Une prudence particulière doit être exercée chez les patients présentant des infections aiguës non traitées.

L'usage des comprimés pelliculés d'azathioprine implique des risques éventuels et, de ce fait, ils ne doivent être prescrits que s'il est possible de suivre convenablement le patient pendant tout le traitement afin de détecter l'apparition de tout effet toxique.

Une attention particulière doit être mise en place pour surveiller la réponse hématologique et réduire la dose d'entretien au minimum requis pour une réponse clinique.

Durant les huit premières semaines de traitement, la numération sanguine et la formule leucocytaire, ainsi que la numération plaquettaire, doivent être déterminées au moins une fois par semaine. Les contrôles doivent être plus fréquents :

- en cas d'utilisation de doses élevées,
- chez les patients âgés,
- en cas d'insuffisance rénale, la dose doit être réduite si la toxicité hématologique se développe (voir rubriques 4.2 et 5.2),
- en cas d'insuffisance hépatique ([voir aussi les rubriques 4.2 et 5.2](#)), des tests de fonction hépatique doivent être effectués régulièrement, et la dose doit être réduite si la toxicité hépatique ou hématologique se développe.

La fréquence des contrôles hématologiques peut être diminuée après 8 semaines. Il est recommandé de répéter chaque mois une numération sanguine complète ou au moins à des intervalles ne dépassant pas 3 mois.

Au premier signe d'une diminution anormale de la numération sanguine, le traitement doit être immédiatement arrêté car les leucocytes et les plaquettes peuvent continuer à diminuer après l'arrêt du traitement.

Les patients doivent avoir pour consigne d'informer immédiatement leur médecin s'ils présentent des ulcérations de la gorge, une fièvre, une infection, des hématomes, des saignements ou d'autres signes d'aplasie médullaire. La suppression de la moelle osseuse est réversible si l'azathioprine est arrêtée assez tôt.

Une surveillance étroite des paramètres hématologiques est nécessaire quand l'azathioprine est administrée concomitamment avec :

- De l'allopurinol, de l'oxipurinol ou du thiopurinol ([voir rubriques 4.2 et 4.5](#)) ;
- Des dérivés de l'acide aminosalicylique comme la mésalazine, l'olsalazine ou la sulfasalazine ([voir rubrique 4.5](#)) ;
- Des inhibiteurs de l'ECA, le triméthoprim-sulfaméthoxazole, la cimétidine ou l'indométacine ([voir rubrique 4.5](#)) ;
- Des agents possédant des propriétés cytotoxiques ou myélosuppressives ([voir rubrique 4.5](#)).

En général, une attention particulière est recommandée lors de l'administration de l'azathioprine chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, comme des atteintes hépatiques potentiellement mortelles ont été rapportées (voir rubrique 4.8). Il s'agit en particulier de patients présentant un dysfonctionnement hépatique grave et l'azathioprine devrait être employée dans ce cas seulement après une évaluation bénéfice-risque. L'azathioprine est hépatotoxique et des tests de la fonction hépatique doivent être effectués systématiquement pendant le traitement ; une augmentation de ces paramètres peut nécessiter une réduction de la dose ou un arrêt temporaire. Une surveillance plus fréquente est recommandée chez les patients atteints de troubles hépatiques préexistants, ou chez les patients recevant de façon concomitante d'autres traitements potentiellement hépatotoxiques. Les patients doivent être invités à interrompre immédiatement l'azathioprine s'ils développent un ictère.

Des cholestases gravidiques ont été occasionnellement rapportées en association avec un traitement par l'azathioprine (voir rubrique 4.6). En cas de cholestase survenant au cours de la grossesse, chaque cas doit être évalué individuellement en tenant compte du profil bénéfice/risque du médicament (arrêt/réduction de dose possible).

Thiopurine S-méthyltransférase (TPMT)

Un fort pourcentage de patients (10 %) présente un déficit partiel en thiopurine méthyltransférase (TPMT) secondaire à un polymorphisme génétique. C'est pourquoi, ils peuvent métaboliser l'azathioprine de façon incomplète, et sont de ce fait exposés à un effet myélotoxique plus élevé.

Une attention particulière est recommandée lors d'administration simultanée avec des dérivés de l'acide aminosalicylique (dont l'olsalazine, la mésalazine ou la sulfasalazine), qui sont des inhibiteurs de l'enzyme TPMT. Il est souhaitable d'établir le phénotype et le génotype du patient, quand cela est possible et approprié, avant l'administration de l'azathioprine, à la recherche d'un déficit possible en thiopurine méthyltransférase. Il y a eu des rapports d'un lien possible entre la diminution de l'activité de la TPMT et les leucémies et myélodysplasies secondaires chez les

patients recevant la 6-mercaptopurine en association avec d'autres médicaments cytotoxiques (voir rubrique 4.8). Certains laboratoires offrent des tests pour le déficit en TPMT, bien que ces tests n'aient pas été indiqués pour identifier tous les patients à risque de toxicité sévère. Une surveillance étroite de la numération sanguine est donc encore nécessaire.

Patients porteurs d'un variant du gène NUDT15

Les patients porteurs d'une mutation héréditaire du gène NUDT15 sont exposés à un risque supérieur d'intoxication sévère par l'azathioprine, notamment une leucopénie précoce et une alopecie, avec des doses conventionnelles de traitement par les 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 montre 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.

Agents myélosuppresseurs

Il peut être nécessaire de réduire la dose d'azathioprine lorsque cet agent est combiné avec d'autres médicaments dont la toxicité primaire ou secondaire est la myélosuppression (voir rubrique 4.5).

Fonctions rénale et/ou hépatique

La prudence est recommandée lors de l'administration d'azathioprine chez les patients présentant une insuffisance rénale et/ou hépatique. Il faudrait envisager de réduire la dose chez ces patients et surveiller étroitement la réponse hématologique (voir rubrique 4.2).

Syndrome de Lesch-Nyhan

Des données peu nombreuses indiquent que l'azathioprine n'est pas bénéfique chez les patients ayant un déficit en hypoxanthine-guanine-phosphoribosyltransférase (syndrome de Lesch-Nyhan). C'est pourquoi, et considérant que le métabolisme chez ces patients est anormal, l'utilisation de l'azathioprine ne peut pas être recommandée chez ces patients.

Infection par le virus Varicelle-Zona

L'infection par le virus varicelle-zona (VZV, varicelle et zona) peut devenir grave en cas d'administration concomitante avec des immunosuppresseurs. Il faut être prudent, en particulier en ce qui concerne les points suivants :

- Avant le traitement, le médecin doit se familiariser avec l'historique VZV du patient. Les tests sérologiques peuvent être utiles pour les questions concernant une exposition antérieure au virus.
- Les patients qui n'ont jamais été exposés au virus doivent éviter tout contact avec des individus atteints de varicelle ou de zona.
- Si le patient est exposé au VZV, une attention particulière doit être mise en place afin d'éviter que le patient ne développe la varicelle ou le zona, et l'immunisation passive avec des immunoglobulines varicelle-zona (VZIG) doit être envisagée.

- Si le patient est infecté par le VZV, des mesures appropriées doivent être prises, y compris un traitement antiviral et symptomatique.

Mutagénicité

Des anomalies chromosomiques ont été observées chez les femmes et les hommes traités avec l'azathioprine. Cependant, il est difficile d'évaluer le rôle de l'azathioprine dans le développement des anomalies.

Des anomalies chromosomiques qui disparaissent au fil du temps ont été observées dans les lymphocytes chez les enfants de patients traités par l'azathioprine. Sauf dans des cas extrêmement rares, aucun signe d'anomalies physiques n'a été observé.

L'azathioprine et la lumière UV ont un effet clastogène synergique chez les patients traités par l'azathioprine pour diverses maladies.

Inhibiteurs de la xanthine oxydase

Quand un traitement concomitant avec l'allopurinol, l'oxipurinol et/ou le thiopurinol est instauré, la dose de l'azathioprine doit être réduite et ramenée à 1 quart de la dose initiale (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Anticoagulants

La coagulation doit être étroitement surveillée en cas d'administration concomitante d'anticoagulants de type coumarinique et d'azathioprine ([voir rubrique 4.5](#)).

Curarisants

Des précautions particulières doivent être prises en cas d'administration concomitante d'azathioprine et de curarisants comme la tubocurarine, l'atracurium, le rocuronium, le cisatracurium ou le suxaméthonium (également connu sous le nom de succinylcholine) (voir rubrique 4.5). Les anesthésistes doivent vérifier que leurs patients reçoivent l'azathioprine avant l'intervention chirurgicale.

Cancérogénicité

Les patients recevant un traitement immunosuppresseur, y compris l'azathioprine, présentent un risque accru de développer des troubles lymphoprolifératifs et d'autres tumeurs malignes, notamment les cancers de la peau (mélanome ou autres), sarcomes (de Kaposi ou autres) et le cancer du col de l'utérus in situ (voir rubrique 4.8). Le risque accru semble être lié au degré et la durée de l'immunosuppression. Il a été rapporté que l'arrêt de l'immunosuppression peut entraîner une régression partielle de la maladie lymphoproliférative.

Un traitement avec plusieurs immunosuppresseurs (y compris des thiopurines) doit donc être utilisé avec prudence, car cela peut conduire à des troubles lymphoprolifératifs, certains avec décès signalés. Une combinaison de plusieurs immunosuppresseurs, à administration concomitante, augmente le risque de virus d'Epstein-Barr (EBV) associés à des troubles lymphoprolifératifs.

Un nombre accru de tumeurs cutanées a été observé chez les patients recevant de l'azathioprine. Elles se localisaient principalement dans les zones de peau exposée au soleil. Il convient d'avertir les patients d'éviter de s'exposer inutilement au soleil ou aux rayons UV, de porter des vêtements protecteurs et utiliser de la crème solaire à indice de protection élevé et de faire examiner régulièrement leur peau ([voir aussi la rubrique 4.8](#)).

Les patients recevant plusieurs immunosuppresseurs auront un risque accru de sur-immunosuppression, et la dose chez ces patients devrait donc être la plus basse dose efficace.

Syndrome d'activation des macrophages

Le syndrome d'activation des macrophages (MAS) est connu comme un trouble potentiellement mortel pouvant se développer chez des patients souffrant de maladies auto-immunes, en particulier de la maladie inflammatoire de l'intestin (MII), dont la susceptibilité accrue pourrait être augmentée suite à l'utilisation de l'azathioprine. Si le MAS se produit ou est soupçonné, l'évaluation et le traitement doivent être commencés le plus tôt possible, et le traitement par l'azathioprine doit être interrompu. Les médecins doivent être attentifs aux symptômes d'infections telles que l'EBV et le cytomégalo virus (CMV), car ceux-ci sont connus comme déclencheurs du MAS.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

L'administration d'analogues des purines, l'azathioprine et la mercaptopurine, peut interférer avec la voie de la niacine, conduisant potentiellement à un déficit en acide nicotinique (pellagre). Certains cas ont été rapportés lors de l'utilisation de l'azathioprine, notamment chez des patients atteints de MICI (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique). Le diagnostic de pellagre doit être envisagé chez les patients présentant une éruption cutanée pigmentée localisée (dermatite), une gastro-entérite (diarrhée) ou des déficits neurologiques, y compris une détérioration cognitive (démence). Des soins médicaux appropriés avec des suppléments de niacine/nicotinamide doivent être instaurés et une réduction de la dose ou l'arrêt de l'azathioprine doit être envisagé.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

La LEMP, une infection opportuniste causée par le virus JC, a été rapportée chez des patients prenant de l'azathioprine en association avec d'autres immunosuppresseurs. Les traitements immunosuppresseurs doivent être interrompus dès les premiers signes ou symptômes évocateurs d'une LEMP et l'évaluation appropriée est nécessaire pour établir un diagnostic (voir rubrique 4.8).

Hépatite B (voir section 4.8)

Les porteurs d'hépatite B (définis comme patients positifs pour l'antigène de surface de l'hépatite B [HBsAg] pour plus de 6 mois) ou les patients atteints d'une infection passée au VHB, qui reçoivent des immunosuppresseurs, sont à risque de réactivation de la réplication de HBV, avec des augmentations asymptomatiques des niveaux d'ADN de HBV et de ALT. Des recommandations locales peuvent être envisagées, y compris la thérapie prophylactique avec des agents anti-VHB oraux.

Mesures contraceptives

Il a été rapporté que l'azathioprine interfère dans l'efficacité des dispositifs de contraception intra-utérins. Il est donc recommandé que des mesures contraceptives alternatives ou supplémentaires soient utilisées (voir rubrique 4.6).

Symptômes de sevrage observés à l'arrêt du traitement azathioprine

L'arrêt de l'azathioprine peut entraîner une aggravation sévère de la maladie, par exemple du lupus érythémateux systémique avec atteinte néphritique, de la maladie de Crohn, de la rectocolite ulcéro-hémorragique ou de l'hépatite auto-immune.

L'arrêt de l'azathioprine doit toujours se dérouler progressivement et sous surveillance étroite.

Note sur la manipulation du médicament :

L'azathioprine est mutagène et potentiellement carcinogène. Des précautions appropriées sont nécessaires pour manipuler cette substance, surtout par les infirmières enceintes ([voir rubrique 6.6](#)).

Si le comprimé pelliculé doit être fractionné, il convient d'éviter tout contact de la peau avec la poussière du comprimé ou la partie rompue ([voir les rubriques 4.2](#) et [6.6](#)).

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c'est à dire qu'il est essentiellement sans sodium.

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

Vaccins

L'activité immunosuppressive de l'azathioprine pourrait générer une réponse atypique et éventuellement nocive aux vaccins à virus vivants. Il est donc recommandé aux patients de ne recevoir de vaccins vivants qu'au moins 3 mois après la fin de leur traitement par l'azathioprine (voir rubrique 4.4).

Une réponse atténuée aux vaccins inactivé ou dérivé d'une toxine est probable et une telle réponse au vaccin contre l'hépatite B a été observée chez des patients recevant une association d'azathioprine et de corticoïdes. Par conséquent, le succès de la vaccination doit toujours être vérifié par une détermination du titre.

Une petite étude clinique a indiqué que les doses thérapeutiques standard d'azathioprine n'affectent pas négativement la réponse au vaccin pneumococcique polyvalent, au vu du titre moyen des anticorps anti-capsulaires spécifiques.

Effet des médicaments en cas d'administration concomitante avec l'azathioprine

Ribavirine

La ribavirine inhibe l'enzyme inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH), ce qui induit une diminution de la production des nucléotides actifs 6-thioguanine, et augmente la production de ribonucléotides 6-mercaptopurine active. Une sévère myélosuppression a été rapportée suite à l'administration concomitante de l'azathioprine et de la ribavirine, donc l'administration concomitante n'est pas conseillée (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Cytostatiques/myélosuppresseurs

L'administration concomitante de l'azathioprine avec des agents dotés de propriétés myélosuppressives ou cytotoxiques, comme la pénicillamine, peut accroître les effets myélotoxiques. Cela s'applique également aux traitements myélosuppresseurs achevés peu avant l'instauration du traitement par l'azathioprine ([voir rubrique 4.4](#)).

Il existe des rapports contradictoires sur les résultats de l'interaction clinique entre l'azathioprine et le triméthoprim/sulfaméthoxazole dans les troubles hématologiques graves, telles que la neutropénie et thrombocytopénie.

Si l'azathioprine est associée à d'autres immunosuppresseurs, comme la ciclosporine et le tacrolimus, le risque accru d'immunosuppression excessive doit être pris en considération.

Des cas rapportés suggèrent que des anomalies hématologiques peuvent se développer en raison de l'administration concomitante d'azathioprine et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion. Il a été suggéré que la cimétidine et l'indométacine peuvent avoir des effets myélosuppresseurs qui peuvent être augmentés par l'administration concomitante d'azathioprine.

Dérivés aminosalicylés

Il existe un risque d'augmentation de l'effet myélosuppresseur de l'azathioprine, dû à l'inhibition de son métabolisme hépatique, quand elle est administrée simultanément avec des dérivés de l'acide aminosalicyle tels que l'olsalazine, la mésalazine, la sulfasalazine, ([cf. 4.4 Mises en garde](#)). Par conséquent, il peut être nécessaire d'envisager des doses plus faibles d'azathioprine lorsque l'azathioprine est simultanément administrée avec des dérivés d'aminosalicylate.

Méthotrexate

Le méthotrexate (20 mg/m² par voie orale) a augmenté l'ASC de la 6-mercaptopurine d'environ 31% et le méthotrexate (2 ou 5 g/m² par voie intraveineuse) a augmenté l'ASC de la 6-mercaptopurine de 69% et 93%, respectivement. Par conséquent, la dose doit être ajustée pour maintenir un taux de leucocytes adéquat lorsque l'azathioprine est administrée simultanément avec le méthotrexate à haute dose.

Infliximab

Une interaction est observée lors du traitement de la maladie de Crohn chez les patients en traitement prolongé par azathioprine. Les patients ont connu des augmentations transitoires des taux de 6-TGN (6-thioguanine nucléotide, un métabolite actif de l'azathioprine) et des diminutions de la numération des leucocytes dans les premières semaines après la perfusion d'infliximab, qui sont revenus à leurs niveaux précédents au bout de 3 mois.

Allopurinol/oxipurinol/thiopurinol et autres inhibiteurs de la xanthine oxydase

L'allopurinol, l'oxipurinol et le thiopurinol ont un effet inhibiteur sur le métabolisme de l'azathioprine en bloquant l'enzyme xanthine oxydase, ce qui entraîne une réduction de la conversion de l'acide 6-thioinosinique biologiquement actif en acide thiourique biologiquement inactif. Si l'allopurinol, l'oxipurinol et/ou le thiopurinol sont administrés en même temps que l'azathioprine, la dose d'azathioprine doit être réduite à un quart de la dose initiale (voir sections 4.2 et 4.4)

D'après les données non cliniques, d'autres inhibiteurs de la xanthine oxydase, comme le fébuxostat, peuvent prolonger l'activité de l'azathioprine, résultant potentiellement en une exacerbation de la myélosuppression. L'administration concomitante est déconseillée, dans la mesure où les données sont insuffisantes pour déterminer une réduction de dose adéquate d'azathioprine.

Effets de l'azathioprine sur d'autres médicaments

Curarisants

Il est cliniquement prouvé que l'azathioprine antagonise l'effet des myorelaxants non dépolarisants comme les curares, la d-tubocurarine et le pancuronium. Des données expérimentales confirment que l'azathioprine inverse le blocage neuromusculaire produit par les agents non dépolarisants, et montrent que l'azathioprine potentialise le blocage neuromusculaire produit par les agents dépolarisants (voir rubrique 4.4).

Anticoagulants

Une inhibition de l'effet anticoagulant de la warfarine et de l'acénocoumarol a été rapportée quand ils sont administrés avec l'azathioprine et donc des doses plus élevées d'anticoagulants peuvent être nécessaires (voir rubrique 4.4). Il est donc recommandé que les tests de coagulation soient étroitement surveillés lorsque des anticoagulants sont administrés en concomitance avec l'azathioprine.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

L'azathioprine ne doit pas être administrée aux patients enceintes ou susceptibles de le devenir sans que les risques et bénéfices aient été soigneusement évalués. Dans les études animales, l'azathioprine était tératogène et embryotoxique (voir rubrique 5.3). Il y a des informations contradictoires au sujet de sa tératogénicité chez les humains.

Un passage significatif de l'azathioprine et de ses métabolites dans le sang fœtal et le liquide amniotique après administration à la mère a été démontré.

Leucopénie et thrombocytopénie ont été rapportées chez des prématurés dont les mères avaient reçu de l'azathioprine pendant la grossesse. Un suivi hématologique tout particulier doit être mis en place pendant la grossesse.

Comme pour toute chimiothérapie cytotoxique, des mesures contraceptives efficaces doivent être prises lorsque l'un ou l'autre des partenaires prend de l'azathioprine. Ceci s'applique également aux patientes dont la fertilité est réduite en raison d'une urémie chronique, car la fertilité revient généralement à la normale après une greffe.

Il a été rapporté que l'azathioprine interfère avec l'efficacité des dispositifs contraceptifs intra-utérins. Il est donc recommandé d'utiliser des mesures contraceptives alternatives ou supplémentaires.

Une altération temporaire de la fonction immunitaire a été remarquée après exposition in utero à l'azathioprine associée à la prednisone. Un retard de croissance intra-utérin et un accouchement avant terme ont été rapportés lors de l'association azathioprine-prednisolone. Les conséquences à long terme de ces propriétés de l'azathioprine ne sont pas connues, mais de nombreux enfants ayant été exposés à ces produits in utero ont maintenant vécu pendant dix ans sans avoir présenté de problème.

Il y a également eu des rapports d'avortements spontanés après exposition maternelle ou paternelle.

Des anomalies chromosomiques qui ont disparu au fil du temps ont été observées dans les lymphocytes des enfants dont les parents ont été traités avec de l'azathioprine. Sauf dans des cas extrêmement rares, aucune preuve physique de l'anomalie a été observée dans les enfants des patients azathioprine-traités.

Une cholestase gravidique a été occasionnellement associée au traitement par azathioprine. Un diagnostic précoce et un arrêt du traitement par azathioprine peuvent minimiser l'impact sur le fœtus. Néanmoins, une évaluation méthodique des bénéfices pour la mère et de l'impact sur le fœtus doit être réalisée si le diagnostic de cholestase gravidique est confirmé (voir rubrique 4.4).

Allaitement

La 6-mercaptopurine (métabolite actif de l'azathioprine) a pu être détectée dans le colostrum et le lait de femmes traitées par l'azathioprine.

Les données disponibles ont montré que les niveaux excrétés dans le lait maternel sont faibles. D'après les données limitées disponibles, le risque pour les nouveau-nés/nourrissons est considéré comme peu probable mais ne peut être exclu.

Il est recommandé aux femmes recevant de l'azathioprine d'éviter d'allaiter à moins que les avantages l'emportent sur les risques potentiels.

Si la décision d'allaiter est prise, car la 6-mercaptopurine est un immunosuppresseur puissant, le nourrisson allaité doit être étroitement surveillé afin de détecter tout signe d'immunosuppression, de leucopénie, de thrombocytopénie, d'hépatotoxicité, de pancréatite ou d'autres symptômes d'exposition à la 6-mercaptopurine.

Fertilité

L'effet spécifique de la thérapie azathioprine sur la fertilité humaine est inconnu.

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

L'azathioprine n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Pour ce produit, il n'existe pas de documentation clinique moderne qui peut être utilisée comme support pour déterminer la fréquence exacte des effets indésirables. La nature, la fréquence et la sévérité des effets indésirables peuvent dépendre de la dose d'azathioprine et de la durée du traitement, ainsi que de la maladie sous-jacente du patient et de ses traitements associés.

Les effets indésirables les plus importants sont la dépression médullaire, le plus souvent exprimée sous forme de leucopénie et de thrombocytopénie ; infections virales, fongiques et bactériennes ; lésion hépatique potentiellement mortelle ; hypersensibilité, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables sont listés ci-dessous selon la classe de système d'organe et la fréquence.

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de sévérité. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), (y compris les cas isolés) fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$)	Très rare ($< 1/10\ 000$)
Infections et infestations	Infections virales, fongiques et bactériennes en transplantation en combinaison avec d'autres immunosuppresseurs.		Infections virales, fongiques et bactériennes chez les autres populations de patients.		Des cas de Leuco-encéphalopathie Multifocale Progressive (LEMP) associé à Virus JC ont été rapportés suite à l'utilisation de azathioprine en combinaison avec d'autres immunosuppresseurs (voir rubrique 4.4).

	Très fréquent (? 1/10)	Fréquent (? 1/100 à < 1/10)	Peu fréquent (? 1/1 000 à < 1/100)	Rare (? 1/10 000 à <1/1 000)	Très rare (< 1/10 000)
Tumeurs bénignes et malignes (incluant kystes et polypes)				Tumeurs y compris troubles lymphoprolifératifs, cancers de la peau (mélanomes ou autres), les sarcomes (de Kaposi ou autres) et le cancer du col de l'utérus in situ Leucémie myéloïde aiguë et syndromes myélo-dysplasiques. (voir rubrique 4.4)	Lymphome à cellules T hépatosplénique (chez les patients atteints de MICI qui utilisent d'autres anti-TNF de façon concomitante)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Leucopénie	Thrombocytopénie	Anémie	Agranulocytose, pancytopénie anémie aplasique, anémie mégaloblastique, hypoplasie érythroïde et insuffisance de la moelle osseuse.	Anémie Hémolytique
Affections du système immunitaire			Réactions d'hypersensibilité		Syndrome de Stevens-Johnson et épidermolyse bulleuse toxique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales					Pneumopathie (réversible)
Affections gastro-intestinales		Nausées avec vomissements occasionnels	Pancréatite		Colite, diverticulite et la perforation intestinale chez les receveurs de greffe Diarrhée sévère dans la population atteinte de maladie inflammatoire de l'intestin
Affections du métabolisme et de la nutrition					
Affections hépato-biliaires			Cholestase, cholestase gravidique	Lésion hépatique	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				Alopécie	
Investigations			Tests anormaux de la fonction hépatique		

Description des effets indésirables sélectionnés

Infections et infestations

Les patients traités par l'azathioprine seule ou en association avec d'autres immunosuppresseurs, principalement des corticostéroïdes, ont montré une susceptibilité accrue aux infections virales, fongiques et bactériennes, y compris les varicelles graves ou atypiques, le zona et d'autres agents infectieux (voir rubrique 4.4).

Tumeurs bénignes, malignes et non spécifiées (incluant kystes et polypes)

Le risque de développer des lymphomes non hodgkiniens et d'autres tumeurs malignes, y compris cancer de la peau (mélanome et non mélanome), sarcome (Kaposi et non Kaposi) et cancer du col de l'utérus in situ, est augmenté chez les patients recevant un traitement immunosuppresseur. Les patients particulièrement à risque sont les patients transplantés recevant un traitement agressif, et la dose chez ces patients devrait donc être la dose efficace la plus faible. Le risque accru de développer un lymphome non hodgkinien chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde par rapport à la population générale semble en partie être dû à la maladie elle-même.

Il y a eu de rares cas de leucémie myéloïde aigue et de myélodysplasie (certains en association avec des anomalies chromosomiques).

Affections hématologiques et du système lymphatique

L'utilisation d'azathioprine peut conduire à la suppression, dose-dépendante, normalement réversible de la fonction de la moelle osseuse, le plus souvent sous la forme de leucopénie, mais aussi parfois sous la forme d'une anémie et une thrombopénie. Dans de rares cas, agranulocytose, pancytopénie et anémie aplasique. Ces effets indésirables surviennent principalement chez les patients qui sont prédisposés à une myélotoxicité, par exemple les patients présentant un déficit en TPMT, une insuffisance rénale ou hépatique, et dont la dose d'azathioprine n'a pas été réduite lorsqu'elle est administrée en association avec l'allopurinol. Des augmentations dose-dépendantes et réversibles des volumes cellulaires moyens et de la concentration en érythrocytes/hémoglobine peuvent se produire. Des changements mégaloblastiques de la moelle osseuse ont également été observés, mais une sévère anémie mégaloblastique et une hypoplasie érythroïde sont rares.

Bien que les effets indésirables sur l'hématopoïèse se produisent surtout au début du traitement par l'azathioprine, leur survenue tardive a également été rapportée. Un contrôle soigneux du nombre des cellules sanguines est donc recommandé, même chez les patients recevant un traitement stable à long terme ([voir rubrique 4.4](#)).

Affections du système immunitaire

Différents symptômes cliniques, qui sont des signes apparemment idiosyncratiques d'hypersensibilité ont été rapportés suite à l'administration de l'azathioprine. Les caractéristiques cliniques comprennent un malaise général, des étourdissements, nausées, vomissements, diarrhée, fièvre, frissons, exanthème, érythème noueux, vasculite, myalgie, arthralgie, hypotension, dysfonctionnement rénale, dysfonctionnement hépatique et cholestase. Dans plusieurs cas, le lien avec l'azathioprine a été confirmé par la reprise du traitement.

D'autres pathologies sous-jacentes significatives ont contribué dans de très rares cas au décès. En cas de réaction d'hypersensibilité, l'arrêt immédiat de l'azathioprine et l'instauration éventuelle d'une assistance circulatoire ont permis une récupération dans la plupart des cas. L'azathioprine ne doit pas être reprise après une réaction d'hypersensibilité au produit.

Affections gastro-intestinales

Certains patients ont ressenti des nausées après la première prise d'azathioprine.

Pour réduire les nausées, la dose doit être prise après un repas. Des cas de pancréatite ont été rapportés chez un petit nombre de patients, en particulier chez les transplantés rénaux et les patients atteints de maladies inflammatoires de l'intestin. Il est difficile de relier une pancréatite à un médicament en particulier, mais la reprise occasionnelle du traitement par l'azathioprine a confirmé cela.

Les complications graves, y compris colite, diverticulite et la perforation de l'intestin, ont été décrites chez des patients transplantés recevant un traitement immunosuppresseur. Toutefois, l'étiologie n'est pas clairement établie et de fortes doses de corticostéroïdes peuvent être impliquées.

Des diarrhées sévères, récurrentes lors d'une réexposition, ont été rapportées chez des patients atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin traités par l'azathioprine. En cas d'exacerbation des symptômes chez ces patients, une éventuelle relation causale avec le traitement par l'azathioprine doit être prise en considération.

Affections hépato-biliaires

Une maladie hépatique veino-occlusive rare, mais menaçant le pronostic vital, a été décrite au cours du traitement chronique par l'azathioprine, essentiellement chez des patients transplantés. Les résultats histologiques incluent la dilatation sinusoidale, la péliose hépatique, maladie veino-occlusive, et l'hyperplasie régénérative nodulaire. Dans des cas isolés, l'arrêt de l'azathioprine a entraîné une normalisation temporaire ou définitive de l'histologie et des symptômes hépatiques.

Une cholestase généralement réversible et des anomalies de la fonction hépatique sont parfois signalées en association avec l'azathioprine. Cela peut être associé à des caractéristiques de réaction d'hypersensibilité (voir Affections du système immunitaire).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Une perte de cheveux a été décrite en un certain nombre d'occasions chez des patients recevant de l'azathioprine et d'autres agents immunosuppresseurs. Dans de nombreux cas, le problème a été résolu spontanément sans avoir eu à interrompre le traitement. Le lien entre l'alopecie et l'azathioprine reste incertain.

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 santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr>.

4.9. Surdosage

Symptômes

L'effet indésirable le plus probable lors d'un surdosage est une dépression de la moelle hématopoïétique qui, dans certains cas, n'atteindra un maximum qu'entre le 9^{ème} et le 14^{ème} jour après administration de la dose. Les principaux signes d'une aplasie médullaire sont des ulcérations de la gorge, une fièvre et des infections. Des hématomes, des saignements et une fatigue sont également possibles. Une forte dose unique d'azathioprine est moins susceptible d'avoir un effet toxique qu'un surdosage chronique mineur par rapport à la dose prescrite.

Dans le cas de l'ingestion d'un surdosage de 7,5 g d'azathioprine, les effets toxiques immédiats sont nausée, vomissement et diarrhée suivis d'une leucopénie et des modifications mineures dans le fonctionnement du foie. La récupération était sans symptômes supplémentaires.

Prise en charge

Il n'existe pas d'antidote spécifique au surdosage. Le traitement est symptomatique. Si un surdosage se produit, il sera nécessaire de contrôler les paramètres hématologiques et, en particulier, la fonction hépatique, dans le cas de transfusions de sang et des traitements de support appropriés sont nécessaires. Il est possible qu'un traitement actif (tel que l'utilisation de charbon actif) ne soit pas efficace en cas de surdosage en azathioprine sauf si le traitement est effectué dans les 60 minutes après ingestion.

Les bénéfices de la dialyse chez les patients ayant un surdosage en azathioprine sont inconnus, même si l'azathioprine est partiellement dialysable.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques et agents immunomodulateurs. Immunosuppresseurs. Autres Immunosuppresseurs, Code ATC : L04AX01.

L'azathioprine est un promédicament inactif de la 6-mercaptopurine (6-MP), qui agit comme un antagoniste des purines mais nécessite une absorption cellulaire et un anabolisme intracellulaire en nucléotides thioguanine (TGN) pour l'immunosuppression. Les TGN et autres métabolites (par exemple les ribonucléotides 6-méthylmercaptopurine) inhibent de novo la synthèse des purines et les interconversions des purines nucléotidiques. Les TGN sont également incorporés dans les acides nucléiques, ce qui contribue aux effets immunosuppresseurs du médicament.

D'autres mécanismes potentiels de l'azathioprine comprennent :

- L'inhibition de nombreuses voies de biosynthèse des acides nucléiques, empêchant ainsi la prolifération et l'activité des cellules impliquées dans la réponse immunitaire (lymphocytes B et T).

En raison de ces mécanismes, l'effet thérapeutique de l'azathioprine peut n'être évident qu'après plusieurs semaines ou mois de traitement (voir rubrique 4.2).

Contrairement au 6-MP, l'activité du métabolite de l'azathioprine 1-méthyl-4-nitro-5-thioimidazole n'a pas été clairement déterminée. Cependant, comparé au 6-MP, il semble modifier l'activité de l'azathioprine dans plusieurs systèmes.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'azathioprine est rapidement absorbée après administration orale.

L'azathioprine est absorbée de manière incomplète et variable. La biodisponibilité absolue moyenne de la 6-MP après administration de 50 mg d'azathioprine est de 47 % (intervalle : 27-80

%). Le degré d'absorption de l'azathioprine est similaire dans tout le tractus gastro-intestinal, y compris l'estomac, le jéjunum et le caecum. L'étendue de l'absorption de la 6-MP après l'administration d'azathioprine varie cependant selon l'endroit où l'absorption se produit, avec le niveau le plus élevé dans le jéjunum, suivi de l'estomac et du caecum.

Bien qu'il n'y ait pas d'études sur les effets alimentaires de l'azathioprine, des études pharmacocinétiques avec la 6-MP, qui sont également pertinentes pour l'azathioprine, ont été réalisées. La biodisponibilité relative moyenne de la 6-MP était d'environ. 26 % de moins après l'administration avec de la nourriture et du lait, par rapport à après le jeûne. La 6 MP n'est pas stable dans le lait en raison de la présence de xanthine oxydase (30 % de dégradation en 30 minutes) (voir « Biotransformation »). L'azathioprine doit être prise au moins 1 heure avant ou 2 heures après un repas ou du lait (voir rubrique 4.2).

Le pic de concentration plasmatique est atteint 1 à 2 heures après la prise d'une dose. L'azathioprine se distribue rapidement dans tout le corps.

Distribution

Le volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{dss}) de l'azathioprine est inconnu. Le volume de distribution moyen ($V_{dss} \pm SD$) apparent de 6-MP est de 0,9 (\pm 0,8) L / kg, mais cela peut être une sous-estimation, puisque la 6-MP est métabolisée à travers le corps (et non seulement dans le foie). Seulement 30 % du médicament se lie aux protéines plasmatiques. 12,5 % pénètrent dans le liquide céphalo-rachidien.

Les concentrations de 6-MP dans le liquide céphalo-rachidien sont faibles ou négligeables après utilisation intraveineuse ou orale

Biotransformation

L'azathioprine est rapidement dégradée in vivo par la glutathione-S-transférase en 6-MP et en 1-méthyl-4-nitro-5-thioimidazole.

La 6-MP traverse facilement la membrane cellulaire et est largement métabolisée par de multiples voies comportant de nombreuses étapes en métabolites actifs et inactifs, sans qu'aucune enzyme ne soit prédominante. En raison de la complexité du métabolisme, l'inhibition d'une seule enzyme n'explique pas tous les cas de non-efficacité et / ou de myélosuppression importante. Les enzymes qui sont principalement responsables du métabolisme de la 6-MP ou d'autres métabolites sont : l'enzyme thiopurine S-méthyltransférase polymorphe (TPMT) (voir rubriques 4.4 et 4.5), la xanthine oxydase (voir rubrique 4.5), l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH) (voir rubrique 4.5) et l'hypoxanthine guanine phosphoribosyltransférase (HPRT). D'autres enzymes sont impliquées dans la formation des métabolites actifs et inactifs : la guanosine synthétase monophosphate (GMP qui forme TGNs) et l'inosine triphosphate pyrophosphatase (ITPase). L'azathioprine est elle-même aussi métabolisée par l'aldéhyde oxydase en 8 hydroxyazathioprine probablement active. Il y a également la formation de plusieurs métabolites inactifs par d'autres voies.

Il existe des indications selon lesquelles les polymorphismes dans les gènes codant pour les différents systèmes enzymatiques impliqués dans le métabolisme de l'azathioprine peut prédire des effets indésirables du traitement avec l'azathioprine.

Thiopurine S-méthyltransférase (TPMT) :

L'activité de la TPMT est inversement proportionnelle à la concentration du dérivé nucléotidique de la 6-MP-thioguanine dans les globules rouges, avec des concentrations plus élevées de la thioguanine se traduisant par une plus grande réduction de la numération des leucocytes et des neutrophiles. Les personnes atteintes d'un déficit en TPMT développent des concentrations très

élevées de thioguanine nucléotide cytotoxique.

Des études de génotype peuvent déterminer le profil allélique d'un patient. Actuellement, 3 allèles (TPMT* 2, TPMT * 3A et TPMT *3C) sont responsables de la diminution de l'activité de la TPMT chez approximativement 95% des personnes.

Environ 0,3% (1:300) des patients ont deux allèles non fonctionnels (homozygote déficient) du gène TPMT et ont une activité enzymatique faible ou peu détectable.

Environ 10% des patients ont un allèle non fonctionnel (hétérozygote) provoquant une activité faible ou intermédiaire de la TPMT et 90% des patients ont une activité normale de la TPMT avec deux allèles fonctionnels.

Il peut aussi y avoir un groupe d'environ 2%, qui ont une très forte activité en TPMT. L'analyse du phénotype détermine le niveau de nucléotides thiopurine ou d'une activité TPMT dans les globules rouges, et peuvent également fournir des informations (voir rubrique 4.4.). La détermination du génotype ne permet pas d'éviter les événements indésirables de sorte que la surveillance ne doit pas être modifiée.

Élimination

La demi-vie plasmatique est de 3 à 5 heures. Après l'administration orale de 100 mg de 35S-azathioprine, 50% de la radioactivité est excrétée dans l'urine dans les 24 heures et 12% dans les matières fécales dans les 48 heures. Le principal composant dans l'urine était le métabolite oxydé inactif, la thiourée. Moins de 2% ont été excrétés dans l'urine sous forme d'azathioprine ou de 6-MP.

L'azathioprine a un rapport d'extraction hépatique élevé avec une clairance totale supérieure à 3 l / min chez des volontaires sains. Il n'y a pas de données sur la clairance rénale ou demi-vie de l'azathioprine. La clairance rénale de la 6-MP et la demi-vie de la 6-MP sont 191 ml/min/m² et 0,9 heures, respectivement.

La 6-MP a été détectée dans le colostrum et le lait maternel de femmes traitées par l'azathioprine (6-MP est excrétée dans le lait maternel à des concentrations de 3,4 ng/ml à 18 ng/ml).

Populations particulières

Personnes âgées

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez le sujet âgé (voir rubrique 4.2).

Enfants en surpoids

Au cours d'un essai clinique réalisé aux Etats-Unis, 18 enfants (âgés de 3 à 14 ans) ont été répartis de manière uniforme dans deux groupes, le facteur crucial était si le rapport poids/taille était supérieur ou inférieur au 75^e percentile. Chaque enfant était sous traitement d'entretien par 6-MP et la posologie était calculée sur base de leur surface corporelle. L'ASC moyenne (0-?) de la 6-MP dans le groupe « supérieur au 75^e percentile » était 2,4 fois plus faible que dans le groupe « inférieur au 75^e percentile ». Par conséquent, les enfants en surpoids ont besoin de doses d'azathioprine dans la fourchette supérieure de l'éventail des doses et d'une surveillance étroite de la réponse au traitement (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

Des études avec l'azathioprine n'ont montré aucune différence dans les paramètres pharmacocinétiques de la 6-MP chez les patients urémiques comparés à des patients transplantés rénaux. Depuis peu, on en sait plus sur les métabolites actifs de l'azathioprine en cas d'insuffisance rénale, il faudra envisager de réduire la dose chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.2).

L'azathioprine et/ou ses métabolites sont éliminés par hémodialyse. Environ 45% des métabolites radioactifs sont éliminés au cours d'une dialyse de 8 heures.

Insuffisance hépatique

En cas d'insuffisance hépatique, le métabolisme de l'azathioprine est altéré. La conversion en métabolites actifs est limitée. Plus important encore, l'élimination des métabolites est réduite (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Une étude avec l'azathioprine a été menée en trois groupes de patients transplantés : les patients sans maladie hépatique, les patients présentant une insuffisance hépatique (mais pas de cirrhose) et chez les patients atteints d'insuffisance hépatique et cirrhose. L'étude a montré que l'exposition à la 6-mercaptopurine était 1,6 fois plus élevée chez les patients présentant une insuffisance hépatique (mais pas de cirrhose), et 6 fois plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique avec cirrhose par rapport aux patients sans maladie du foie. Par conséquent, il faut envisager de réduire la posologie chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.2).

Relation(s) pharmacocinétique/pharmacodynamique

Il n'y a pas de corrélation entre les taux plasmatiques d'azathioprine et de 6-MP et l'efficacité thérapeutique ou la toxicité de l'azathioprine.

5.3. Données de sécurité préclinique

Toxicologie reproductive

Dans les études de toxicité sur l'embryon, l'azathioprine a montré un effet tératogène ou létal sur l'embryon chez diverses espèces animales. Chez le lapin, des doses de 5 mg/kg à 15 mg/kg de poids corporel/jour ont provoqué des malformations du squelette. Chez la souris et le rat, des doses comprises entre 1 mg/kg et 2 mg/kg de poids corporel/jour ont entraîné la mort des embryons.

Mutagenicité

L'azathioprine s'est révélée mutagène dans un certain nombre de tests in vitro et in vivo.

Cancérogénicité

Des études à long terme sur la cancérogénicité de l'azathioprine chez la souris et le rat, au cours desquelles l'azathioprine a été administrée jusqu'à deux fois la dose thérapeutique équivalente chez l'humain et à des doses plus faibles chez les souris immunodéprimées, ont montré une augmentation des lymphosarcomes (souris) et des cellules squameuses. tumeurs (rats).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Cellulose microcristalline, mannitol, amidon de maïs, povidone K25, croscarmellose sodique, stéarylfumarate de sodium.

Pelliculage

Hypromellose, macrogol 8000.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C et dans le conditionnement d'origine.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

20, 30, 50, 100, 500 et 1000 comprimés pelliculés sécables en pot (PP) avec bouchon (PEBD) et bague d'inviolabilité.

20, 30, 50, 100, 500 et 1000 comprimés pelliculés sécables en flacon (PEHD) avec bouchon pression (PEBD).

20, 30, 50, 90 et 100 comprimés pelliculés sécables sous plaquettes (PVC/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

La manipulation des comprimés ne présente aucun danger si le pelliculage est intact. Aucune précaution particulière n'est nécessaire dans ce cas.

Les agents cytotoxiques doivent cependant être manipulés en suivant scrupuleusement les instructions quand les infirmières ont partagé en deux le comprimé (voir les rubriques 4.2 et 4.4).

Les médicaments en excès et le matériel contaminé doivent être conservés temporairement dans des récipients clairement étiquetés, puis éliminés en conformité avec les procédures de sécurité. L'incinération à haute température est recommandée.

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

VIATRIS SANTE

1 RUE DE TURIN

69007 LYON

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

- 34009 354 497 6 4 : 20 comprimés pelliculés sécables en flacon (PP) avec bouchon (PEBD) et bague d'inviolabilité.
- 34009 354 498 2 5: 30 comprimés pelliculés sécables en flacon (PP) avec bouchon (PEBD) et bague d'inviolabilité.
- 34009 354 499 9 3 : 50 comprimés pelliculés sécables en flacon (PP) avec bouchon (PEBD) et bague d'inviolabilité.
- 34009 354 500 7 4 : 100 comprimés pelliculés sécables en flacon (PP) avec bouchon (PEBD) et bague d'inviolabilité.

- 34009 354 501 3 5 : 500 comprimés pelliculés sécables en flacon (PP) avec bouchon (PEBD) et bague d'inviolabilité.
- 34009 354 503 6 4 : 1000 comprimés pelliculés sécables en flacon (PP) avec bouchon (PEBD) et bague d'inviolabilité.
- 34009 354 504 2 5 : 20 comprimés pelliculés sécables en flacon (PEHD) avec bouchon pression (PEBD).
- 34009 354 505 9 3 : 30 comprimés pelliculés sécables en flacon (PEHD) avec bouchon pression (PEBD).
- 34009 354 506 5 4 : 50 comprimés pelliculés sécables en flacon (PEHD) avec bouchon pression (PEBD).
- 34009 354 507 1 5 : 100 comprimés pelliculés sécables en flacon (PEHD) avec bouchon pression (PEBD).
- 34009 354 508 8 3 : 500 comprimés pelliculés sécables en flacon (PEHD) avec bouchon pression (PEBD).
- 34009 354 509 4 4 : 1000 comprimés pelliculés sécables en flacon (PEHD) avec bouchon pression (PEBD).
- 34009 354 510 2 6 : 20 comprimés pelliculés sécables sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 354 511 9 4 : 30 comprimés pelliculés sécables sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 354 512 5 5 : 50 comprimés pelliculés sécables sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 300 138 9 2 : 90 comprimés pelliculés sécables sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 354 513 1 6 : 100 comprimés pelliculés sécables sous plaquettes (PVC/Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.