

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**IMUREL 50 mg, comprimé pelliculé**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Azathioprine ..... 50,00 mg  
Pour un comprimé pelliculé.

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

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

- Transplantation d'organes : prévention du rejet du greffon en association avec des corticostéroïdes ou d'autres agents immunodépresseurs.
- Maladies dysimmunitaires :

- Traitement du lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde sévère, hépatite auto-immune, (à l'exclusion des maladies virales), purpura thrombopénique idiopathique, anémie hémolytique auto-immune, dermatomyosite, polymyosite, vascularites systémiques (à l'exception des maladies virales), pemphigus. IMUREL est indiqué dans les formes sévères de ces maladies, chez les patients intolérants aux corticoïdes ou corticodépendants ou dont la réponse thérapeutique est insuffisante en dépit de fortes doses de corticoïdes.

- Traitement des maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) modérées à sévères chez les patients chez qui une corticothérapie est nécessaire.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

#### Posologie

Quand la voie orale est impraticable, l'azathioprine injectable peut être administré exclusivement par voie IV ; cette voie doit cependant être abandonnée dès qu'un traitement oral peut de nouveau être toléré.

La posologie et la durée du traitement sont variables suivant les indications.

**Transplantation d'organe - Adultes :**

La posologie est de 1 à 3 mg/kg/jour (généralement sans dépasser 150 mg/j) et doit être adaptée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance hématologique. Il convient d'attendre au moins 2 semaines entre chaque changement de posologie.

### **Affections du système immunitaire - Adultes :**

- La posologie est de 1 à 3 mg/kg/jour (sans dépasser 150 mg/j) en fonction de l'état clinique en cours, de la réponse individuelle du patient, et de la tolérance hématologique.
- La posologie d'entretien sera réduite au minimum compatible avec le maintien de l'efficacité. Si aucune amélioration de l'état du patient n'intervient dans un délai de 6 mois, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

### **Population pédiatrique**

Les posologies sont similaires aux posologies chez l'adulte.

### **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).

#### Personnes âgées

L'expérience de l'administration d'azathioprine aux personnes âgées est limitée. Bien que les données disponibles ne montrent pas d'incidence d'effets indésirables supérieure chez les patients âgés par rapport aux autres patients traités par azathioprine, il est conseillé de surveiller étroitement les fonctions hépatique et rénale, et d'envisager une réduction de la posologie en cas d'atteinte hépatique ou rénale (voir rubrique 4.2).

#### Insuffisant rénal

Une réduction de la posologie doit être envisagée chez les patients avec insuffisance rénale (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### Insuffisance hépatique

Une réduction de la posologie doit être envisagée chez les patients avec insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2).

#### Interactions médicamenteuses

L'association d'azathioprine avec des inhibiteurs de xanthine oxydases comme l'allopurinol est strictement contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

#### Patients avec déficit en TPMT

- Chez les patients présentant un déficit génétique partiel en TPMT (activité enzymatique intermédiaire ou génotype hétérozygote), il convient de réduire la posologie initiale d'azathioprine à 30-70% de la posologie standard soit une posologie initiale de 1-1,5 mg/kg/j. La posologie doit ensuite être adaptée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance hématologique. Il convient d'attendre entre 2 et 4 semaines entre chaque changement de posologie.
- Chez les patients présentant un déficit génétique complet en TPMT (activité enzymatique indétectable ou génotypes homozygote muté/hétérozygote composite), il convient de préférer un autre traitement non thiopurinique. Si l'azathioprine devait être utilisée chez ces patients, la posologie initiale doit être réduite à 10% de la posologie standard, 3 fois par semaine. Il

convient d'attendre entre 4 et 6 semaines entre chaque changement de posologie.

#### 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 par voie orale

L'azathioprine peut être prise avec ou sans aliments, mais les patients doivent toujours utiliser le même mode d'administration. Il est recommandé de prendre l'azathioprine avec de la nourriture en cas de problèmes intestinaux. La dose ne doit pas être prise avec du lait ou des produits laitiers (voir rubrique 4.4 et 5.2). L'azathioprine doit être prise au moins une heure avant ou trois heures après l'ingestion de lait ou de produits laitiers.

### 4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué :

- hypersensibilité à l'azathioprine, à la 6-mercaptopurine (métabolite de l'azathioprine), ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1., Une hypersensibilité à la 6-mercaptopurine, doit alerter le prescripteur d'une probable hypersensibilité à l'azathioprine.
  
- en association avec :
  - Vaccins vivants atténués (et pendant les 6 mois suivant l'arrêt de l'azathioprine)
  - Inhibiteurs de xanthine oxydase (allopurinol, fébuxostat).

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

#### Surveillance du traitement

L'utilisation d'azathioprine est associée à des risques potentiels. Ce médicament ne doit être prescrit que si une surveillance adéquate du patient peut être assurée pendant le traitement. Le suivi thérapeutique pharmacologique, fondé sur le dosage sanguin des métabolites 6-TGN et 6-MMPN peut également être utile dans certains cas (toxicités, inefficacité).

L'azathioprine est hépatotoxique et des tests de la fonction hépatique doivent être régulièrement réalisés pendant le traitement. Une surveillance plus fréquente peut être recommandée chez les patients atteints d'une maladie hépatique préexistante ou recevant un autre traitement potentiellement hépatotoxique. Des cas d'hypertension portale non cirrhotique/de maladie vasculaire portosinoïdale ont été signalés. Les signes cliniques précoces incluent des anomalies des enzymes hépatiques, un ictère léger, une thrombocytopénie et une splénomégalie (voir rubrique 4.8). Le patient doit être informé des symptômes de lésions hépatiques et il doit lui être conseillé de contacter immédiatement son médecin si ces symptômes se produisent.

Une cholestase gravidique a été occasionnellement associée au traitement par azathioprine (voir rubrique 4.6). En présence d'une cholestase gravidique, une évaluation individuelle est nécessaire en tenant compte du rapport bénéfice/risque du produit (possibilité d'arrêt du traitement/de réduction de la dose).

## Toxicité hématologique

En raison du potentiel hématotoxique de l'Imurel, la posologie d'entretien doit être réduite au minimum en fonction de la réponse clinique et de la tolérance hématologique. Chez tous les patients, l'hémogramme doit être contrôlé avant la mise en place du traitement et toutes les semaines au cours des huit premières semaines de traitement. Cette surveillance devra être maintenue au cours du traitement, à intervalles réguliers : il est conseillé de vérifier l'hémogramme mensuellement, ou au plus tous les trois mois.

De plus, les patients traités par Imurel doivent être informés de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin en cas d'infection, d'hématome ou de saignement inexplicable, ou de toutes autres manifestations de myélosuppression.

### Déficit en thiopurine S-méthyltransférase (TPMT)

Chez les patients présentant un déficit génétique en S-thiopurine méthyltransférase (activité enzymatique partielle chez environ 10% des sujets caucasiens et activité indétectable chez environ 0.6% des sujets caucasiens), le risque de myélosuppression sévère, précoce et potentiellement fatale, après l'initiation du traitement, est fortement majoré.

Le dépistage des sujets ayant un déficit génétique en TPMT, par phénotypage ou génotypage de la TPMT, est recommandé avant le début du traitement, afin d'identifier ces sujets à très haut risque de toxicité hématologique. Les variants alléliques TPMT\*2, TPMT\*3A et TPMT\*3C représentent environ 90-95% des variants alléliques retrouvés chez les sujets caucasiens.

Des adaptations posologiques sont proposées chez ces patients ayant un déficit génétique en TPMT afin de prévenir ce risque (voir rubrique 4.2). Cependant, le déficit génétique en TPMT ne permet pas de prévenir la survenue de l'ensemble des cas de myélosuppression sévère. Ainsi, une surveillance étroite de la formule sanguine reste nécessaire dans tous les cas.

Ce risque de myélosuppression peut être exacerbé par la co-administration de médicaments inhibant la TPMT, comme l'olsalazine, la mésalazine, ou la sulfasalazine (cf. rubrique 4.5).

## Toxicité hépatique

En raison du potentiel hépatotoxique de l'Imurel, un bilan hépatique doit être effectué avant le début du traitement et une surveillance mensuelle de la fonction hépatique doit être réalisée au cours des 3 premiers mois de traitement, puis tous les 3 mois par la suite. Les patients traités par l'Imurel doivent être informés de la nécessité de contacter immédiatement le médecin en cas d'ictère.

## Sensibilité aux infections

Une immunosuppression excessive augmente la sensibilité aux infections, notamment les infections opportunistes, les infections à issue fatale et les infections généralisées sévères. L'Imurel peut être associé à la survenue d'infections opportunistes du fait de son caractère lymphopéniant ([voir rubrique 4.8](#)).

### Infection par le virus varicelle-zona (VZV)

L'infection par le virus varicelle-zona (VZV, varicelle et zona) peut être grave en cas d'administration concomitante avec d'autres agents immunosuppresseurs (voir rubrique 4.8). Il convient d'être prudent, en particulier en suivant les recommandations suivantes :

- Avant l'instauration du traitement, le médecin doit vérifier les antécédents de VZV du patient. Des tests sérologiques peuvent s'avérer utiles pour détecter une exposition virale antérieure.
- Les patients n'ayant jamais été exposés au VZV doivent éviter tout contact avec des individus atteints de varicelle ou de zona.

- Si un patient est exposé au VZV, des mesures doivent être mises en place, afin d'éviter que celui-ci ne développe la varicelle ou le zona, et une immunisation passive avec une immunoglobuline anti-VZV doit être envisagée.
- En cas d'infection du patient par le VZV, des mesures appropriées doivent être prises, y compris l'instauration d'un traitement antiviral contre VZV et un traitement symptomatique approprié.

#### Leuco-encéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

Des cas de LEMP, une infection opportuniste liée à la réactivation du virus JC, ont été rapportés chez des patients recevant de l'azathioprine en association avec d'autres agents immunosuppresseurs. Le traitement immunosuppresseur doit être interrompu dès l'apparition des premiers signes ou des premiers symptômes évocateurs de LEMP. Le patient doit être évalué de façon appropriée afin d'établir un diagnostic (voir rubrique 4.8).

#### Réactivation de l'hépatite B

Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B ont été rapportés chez des patients traités avec azathioprine, et pour la majorité en association avec d'autres agents immunosuppresseurs. Il est recommandé d'effectuer un dépistage du virus de l'hépatite B (VHB) chez tous les patients avant l'initiation d'un traitement par azathioprine. Les patients porteurs de marqueurs sérologiques positifs (y compris ceux ayant une hépatite B active) et ceux dont la sérologie devient positive au cours du traitement doivent être adressés à un médecin spécialisé en hépatologie dans le cadre du suivi médical et pour l'initiation d'un traitement antiviral contre le VHB (voir rubrique 4.8).

#### Cancérogénicité

Les patients recevant un traitement immunosuppresseur, y compris par azathioprine 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, dont certains d'issue fatale. La prise concomitante de plusieurs immunosuppresseurs augmente le risque de syndromes lymphoprolifératifs associés au virus d'Epstein-Barr (EBV).

Des cas de lymphome hépatosplénique à lymphocyte T ont été rapportés chez des patients atteints d'une maladie inflammatoire de l'intestin traités par azathioprine avec ou sans traitement concomitant par médicament anti-TNF.

Dans le cadre des recommandations générales visant à minimiser le risque de cancer de la peau, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être minimisée par le port de vêtements protecteurs et l'utilisation d'une crème solaire à indice de protection élevé.

Une possible association entre une activité réduite de la TPMT et la survenue de leucémies et myélodysplasies secondaires est suspectée chez des patients recevant de l'azathioprine, du fait d'une immunosuppression potentiellement plus importante (voir rubrique 4.8).

#### Mutagénicité

Des anomalies chromosomiques ont été décrites chez des patients des deux sexes traités par l'azathioprine. Il est difficile d'évaluer le rôle de l'azathioprine dans l'apparition de ces anomalies.

Des anomalies chromosomiques, qui disparaissent avec le temps, ont été observées dans les lymphocytes d'enfants de patients traités par azathioprine.

Un effet clastogène synergique a été décrit chez des patients traités par l'azathioprine et exposés aux radiations ultra-violettes.

## 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 les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI). Il pourrait exister une sensibilité accrue au développement du SAM, suite à l'utilisation de l'azathioprine. En cas de SAM avéré ou suspecté, une prise en charge et un traitement doivent être initiés aussi rapidement que possible et le traitement par azathioprine 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 (voir rubrique 4.8).

## Troubles du métabolisme et de la nutrition

L'administration d'analogues des purines, d'azathioprine et de mercaptopurine, peut interférer avec la voie de la niacine et potentiellement donner lieu à un déficit en acide nicotinique (pellagre). Quelques cas ont été signalés avec l'utilisation d'azathioprine, en particulier chez des patients atteints de MICI (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique). Le diagnostic de pellagre doit être envisagé chez tout patient présentant une éruption cutanée pigmentée localisée (dermatite), une gastroentérite (diarrhée) ou des déficits neurologiques, incluant un déclin cognitif (démence). Un traitement médical approprié avec supplémentation en niacine/nicotinamide doit être instauré, et une réduction de la dose ou un arrêt de l'azathioprine doit être envisagé.

## 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 alopécie, 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.

## Insuffisance rénale et/ou hépatique :

Les conséquences de l'insuffisance hépatique et de l'insuffisance rénale sur le métabolisme et l'élimination de l'azathioprine sont mal évaluées. Par prudence, lors de l'administration d'azathioprine à un patient insuffisant rénal ou hépatique, une réduction de la posologie peut être envisagée et la toxicité hématologique doit être étroitement surveillée (voir rubrique 4.2). Un suivi thérapeutique pharmacologique, fondé sur le dosage des métabolites actifs de l'azathioprine peut également être effectué.

## Syndrome de Lesch-Nyhan

Des données expérimentales et cliniques indiquent que l'azathioprine n'est pas efficace chez les patients ayant un déficit génétique en hypoxanthine-guanine-phosphoribosyltransférase (syndrome de Lesch-Nyhan), du fait d'une impossibilité à transformer l'azathioprine en métabolites actifs. C'est pourquoi, l'utilisation de l'azathioprine n'est pas recommandée chez ces patients.

## Contraception chez l'homme et la femme

En raison des données de toxicologie préclinique (et notamment la génotoxicité), comme avec toute chimiothérapie cytotoxique, des mesures contraceptives adéquates sont recommandées jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement, si l'un des partenaires est traité par azathioprine et tous les patients doivent être informés de l'intérêt de discuter de façon anticipée avec leur médecin en cas de projet de grossesse (voir rubrique 4.6).

## Interactions avec des vaccins

La vaccination avec un vaccin vivant peut induire une infection chez des personnes immunodéprimées. Il est donc recommandé de ne pas administrer de vaccins vivants aux patients sous azathioprine et jusqu'au moins six mois après la fin du traitement (voir rubrique 4.3 et 4.5). Par mesure de prudence, chez les nouveau-nés exposés au cours de la grossesse, l'administration de vaccins atténués vivants est à différer après 6 mois de vie.

Phénytoïne ou la fosphénytoïne

La prise d'azathioprine est déconseillée avec la phénytoïne ou la fosphénytoïne.

Ribavirine

L'administration concomitante de ribavirine et d'azathioprine est déconseillée. La ribavirine peut réduire l'efficacité de l'azathioprine et augmenter sa toxicité (voir rubrique 4.5).

Curarisants

Des précautions particulières doivent être prises en cas d'administration concomitante d'azathioprine et de curarisants comme 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.

Lactose

Ce médicament contient du lactose. 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.

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

**Interactions communes à tous les cytotoxiques :**

##### **Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)**

+ Vaccin vivants atténués

Risque de maladie vaccinale généralisée mortelle et jusqu'à au moins six mois après l'arrêt de la chimiothérapie

##### **Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)**

+ Phénytoïne, fosphénytoïne

Risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la seule phénytoïne par le cytotoxique, ou bien risque de majoration de la toxicité ou de perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne ou la fosphénytoïne.

##### **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi**

+ Antivitamines K

Diminution de l'effet de l'anticoagulant oral par augmentation de son métabolisme hépatique.

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral à la mise en route du traitement par azathioprine et après son arrêt.

##### **Associations à prendre en compte**

+ Immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus, évérolimus, sirolimus, temsirolimus)

Immunodépression excessive avec risque lymphoprolifératif

### **Interactions spécifiques à l'azathioprine :**

#### **Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)**

+ Inhibiteurs de xanthine oxydases (allopurinol, oxipurinol/thiopurinol, fébuxostat)

Insuffisance médullaire réversible mais éventuellement grave. 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.

Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)

+ Ribavirine

Risque majoré d'effets indésirables graves, par inhibition du métabolisme de l'azathioprine par la ribavirine.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

Associations à prendre en compte

Dérivés de l'acide aminosalicylique (mésalazine, olsalazine, PAS, sulfasalazine)

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

+ Curarisants

Il est cliniquement prouvé que l'azathioprine antagonise l'effet des myorelaxants non dépolarisants. 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).

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

### **Contraception chez l'homme et la femme**

En raison des données de toxicologie préclinique (et notamment la génotoxicité), comme avec toute chimiothérapie cytotoxique, des mesures contraceptives adéquates sont recommandées jusqu'à 3 mois après l'arrêt du traitement, si l'un des partenaires est traité par azathioprine et tous les patients doivent être informés de l'intérêt de discuter de façon anticipée avec leur médecin en cas de projet de grossesse.

### **Grossesse**

L'azathioprine est tératogène chez l'animal.

Il existe un passage transplacentaire de l'azathioprine et de ses métabolites, qui peut être important.

Dans l'espèce humaine, plusieurs centaines d'observations de grossesses exposées n'ont pas mis en évidence, à ce jour, d'augmentation substantielle du risque global de malformation majeure. Des retards de croissance intra-utérine, des accouchements prématurés et des faibles poids de naissance sont rapportés en cas d'exposition in utero à l'azathioprine, particulièrement en association avec des corticostéroïdes.

Néanmoins, un risque accru d'infection materno-fœtale est possible.

De plus, en raison des données de toxicologie préclinique (et notamment la génotoxicité) et des anomalies chromosomiques transitoires observées dans les lymphocytes d'enfants exposés in utero :



- comme avec toute chimiothérapie cytotoxique, des mesures contraceptives adéquates sont recommandées si l'un des partenaires est traité par azathioprine et tous les patients doivent être informés de l'intérêt de discuter de façon anticipée avec leur médecin en cas de projet de grossesse ;

- l'azathioprine ne doit pas être administrée chez la femme enceinte ou lors d'un désir de grossesse, sans réévaluation minutieuse de la nécessité du traitement et sans considérer la possibilité d'alternative thérapeutique plus sûre.

Ainsi, si la pathologie maternelle permet de l'envisager, une suspension du traitement au cours de la grossesse est souhaitable, dans la mesure où les données sur le suivi à long terme des enfants de mères traitées sont insuffisantes.

Un nouveau-né de mère traitée par l'azathioprine en fin de grossesse peut présenter une anémie, une leucopénie, une lymphopénie et/ou une thrombopénie. Ces anomalies sont dose-dépendantes et habituellement transitoires. Afin d'éviter l'apparition de ces effets, une diminution de la posologie maternelle, lorsque cela est possible, est souhaitable, ces manifestations étant plus fréquentes en cas de leucopénie maternelle ou d'une concentration élevée en 6-TGN au 3ème trimestre. Une numération formule sanguine sera réalisée chez le nouveau-né. Le risque d'immunodépression néonatale conduit, par mesure de prudence, à différer l'administration de vaccins atténués vivants après 6 mois de vie.

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**

Les métabolites actifs de l'azathioprine passent en faible quantité dans le lait des femmes traitées mais ne sont pas détectables chez les nouveau-nés allaités. Dans un groupe restreint de nourrissons allaités, aucun effet indésirable n'a été observé. Cependant des effets hématologiques (leucopénie) ou immunosuppresseurs (sensibilité aux infections) ne peuvent être exclus.

En conséquence, la décision d'allaiter ne peut être prise qu'au cas par cas, après avoir mis en balance les bénéfices potentiels de l'allaitement avec les risques potentiels de survenue d'effets indésirables chez le nourrisson, en prenant en compte la posologie d'azathioprine, les traitements immunosuppresseurs associés et l'état de santé du nouveau-né (faible poids de naissance, prématurité, présence d'une cytopénie néonatale).

Si la décision d'allaiter est prise, une numération formule sanguine à la recherche d'une leuconeutropénie sera réalisée chez le nouveau-né après deux semaines d'allaitement, et systématiquement en cas de signes d'infection.

## **Fertilité**

Les effets de l'azathioprine sur la fertilité ne sont pas connus, mais les données cliniques disponibles, limitées à ce jour, ne sont pas en faveur d'une altération de la fertilité, en particulier masculine.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

## **4.8. Effets indésirables**

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents sont de nature hématologique et gastro-intestinale (voir rubrique 4.4). Ces effets sont dose-dépendants et réversibles à l'arrêt du traitement. L'incidence des effets indésirables peut varier en fonction de l'indication.

#### Tableau des effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés dans le tableau ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par catégorie de fréquence : très fréquent (?1/10), fréquent (?1/100, <1/10), peu fréquent (?1/1 000, <1/100), rare (?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 d'organes		Effets indésirables
Infections et infestations	Très fréquent	infections virale, fongique et bactérienne chez les patients transplantés traités par azathioprine en association avec d'autres immunosuppresseurs
	Peu fréquent	infection virale, fongique et bactérienne dans d'autres populations de patients
	Très rare	leucoencéphalopathie multifocale
Tumeurs bénignes et malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Rare	tumeurs y compris les syndromes lymphoprolifératifs, les cancers de la peau (mélanomes et non mélanomes), sarcomes (sarcomes de Kaposi et autres) et cancer du col de l'utérus in situ, leucémie myéloïde aiguë et syndrome myélodysplasique
	Très rare	lymphome hépatosplénique à cellules T
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	leucopénie, myélosuppression
	Fréquent	thrombopénie
	Peu fréquent	anémie, macrocytose
	Rare	agranulocytose, pancytopenie, anémie aplasique, anémie mégaloblastique, hypoplasia érythroïde
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	hypersensibilité
Affections gastro-intestinales	Peu fréquent	pancréatite <sup>b</sup>
	Très rare	colite <sup>c</sup> , diverticulite <sup>c</sup> et perforation intestinale <sup>c</sup> , diarrhée sévère <sup>d</sup>
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquence indéterminée	pellagre (voir la rubrique 4.4)
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	cholestase, hépatite cholestatique, hépatite cytolytique, atteinte hépatique mixte, ictère et cholestase gravidique

Système d'organes		Effets indésirables
	Rare	lésion hépatique (maladie veino-occlusive, pélioïse hépatique, hyperplasie nodulaire régénérative) <sup>e</sup> engageant le pronostic vital
	Fréquence indéterminée	Hypertension portale non cirrhotique, maladie vasculaire portosinusoidale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	alopécie
	Très rare	dermatose aiguë fébrile neutrophilique (syndrome de Sweet), syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell).
<p><sup>a</sup> infection virale, fongique et bactérienne potentiellement sévères, parfois fatales, chez les autres patients non transplantés</p> <p><sup>b</sup> particulièrement les transplantés rénaux et les patient atteints de maladies inflammatoires intestinales</p> <p><sup>c</sup> rapportés chez des patients transplantés traités par immunosuppresseurs</p> <p><sup>d</sup> rapportées au cours d'un traitement par azathioprine pour une maladie inflammatoire intestinale</p> <p><sup>e</sup> lésions hépatiques pouvant mettre en jeu le pronostic vital chez les patients transplantés traités de façon chronique par azathioprine</p>		

## Description d'effets indésirables sélectionnés

### Affections hématologiques et du système lymphatique :

La toxicité hématologique de l'azathioprine est à type de myélosuppression dose-dépendante, généralement réversible, se manifestant le plus souvent par une leuco-neutropénie, mais aussi parfois par une anémie et une thrombopénie, voire une pancytopenie et une aplasie médullaire potentiellement fatale. Le traitement doit être suspendu ou la posologie réduite dès les premiers signes d'hématotoxicité.

Ces effets sont rapportés plus particulièrement généralement chez les patients prédisposés à une myélotoxicité, comme les patients avec déficit génétique en S-thiopurine méthyltransférase (TPMT) ou une insuffisance rénale ou hépatique (voir rubrique 4.4) bien qu'ils puissent survenir chez des patients sans facteurs de risque retrouvé.

### Infections et infestations :

Les patients traités par azathioprine en monothérapie ou en association avec d'autres immunosuppresseurs, particulièrement des corticostéroïdes, ont montré sensibilité accrue aux infections virales, fongiques et bactériennes, notamment à des infections par le virus VZV, du virus de l'hépatite B et d'autres agents infectieux (voir rubrique 4.4).

Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) associée à la réactivation du virus JC ont été rapportés à la suite de l'administration concomitante d'azathioprine et d'autres agents immunosuppresseurs (voir rubrique 4.4).

### Tumeurs bénignes et malignes (incluant kystes et polypes) :

Les patients recevant un traitement immunosuppresseur, y compris l'azathioprine, ont un risque accru de développer des syndromes lymphoprolifératifs et d'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 rapporté que l'arrêt de l'immunosuppression peut induire une régression partielle du trouble lymphoprolifératif (voir rubrique 4.4).

Des cas de leucémie myéloïde aiguë et de myélodysplasie (dont certains associés à des anomalies chromosomiques) ont été rapportés.

Une possible association entre un déficit en TPMT et la survenue de leucémies et de myélodysplasie secondaires est suspectée chez des patients recevant de l'azathioprine, du fait d'une immunosuppression potentiellement plus importante (voir rubrique 4.4).

L'azathioprine peut être associée à une dépression médullaire dose-dépendante, généralement réversible, qui se manifeste le plus souvent par une leucopénie, mais aussi parfois par une anémie et une thrombocytopénie, et rarement par une agranulocytose, une pancytopenie et une anémie aplasique.

Affections du système immunitaire :

Des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées avec l'azathioprine. Elles se traduisent habituellement par une hyperthermie associée le plus souvent à une hypotension, vertiges, nausées, vomissements, frissons, éruption cutanée, érythème noueux, vascularites, myalgies, arthralgies, pancréatite, altérations de la fonction rénale et de la fonction hépatique, voire pneumopathie régressant généralement à l'arrêt du traitement. Ces manifestations imposent l'arrêt immédiat et définitif du traitement et la mise en œuvre d'un traitement symptomatique.

Affections gastro-intestinales :

Des complications graves à type de colite, diverticulite et perforation intestinale, ont été décrites chez des patients transplantés traités par immunosuppresseurs. Néanmoins l'étiologie n'est pas clairement établie et les fortes doses de corticostéroïdes pourraient être mises en cause. Une diarrhée sévère, a été rapportée chez des patients traités par azathioprine pour maladie inflammatoire intestinale. Lors du traitement de ces patients, il faut savoir qu'une exacerbation des symptômes peut être liée au médicament.

Des pancréatites peuvent survenir plutôt durant les six premiers mois de traitement et particulièrement chez les patients transplantés rénaux et chez des patients atteints de maladie inflammatoire intestinale. Un mécanisme immuno-allergique a été évoqué, devant faire arrêter immédiatement le traitement et contre-indiquer sa reprise. Il existe un risque de réaction croisée avec la 6-mercaptopurine.

Affections hépato-biliaires :

Une cholestase et une altération de la fonction hépatique ont été rapportées avec l'azathioprine ; elles sont généralement réversibles avec l'arrêt du traitement et peuvent être associées à des symptômes d'une réaction d'hypersensibilité (voir Affections du système immunitaire).

Des atteintes hépatiques rares, mais pouvant mettre en jeu le pronostic vital, ont été rapportées chez des patients transplantés traités de façon chronique par l'azathioprine. Ces atteintes hépatiques se manifestent soit par une atteinte cholestatique biologique, soit par un tableau clinique d'hypertension portale (maladies hépatiques veino-occlusives, péliose hépatique, hyperplasie nodulaire régénérative). Dans certains cas, l'arrêt de traitement peut améliorer de façon temporaire ou définitive les symptômes et l'histologie du foie.

Une détérioration hépatique rare, mais engageant le pronostic vital, associée à l'administration chronique d'azathioprine a été décrite. Les résultats histologiques montraient une dilatation sinusoidale, une péliose hépatique, une maladie veino-occlusive et une hyperplasie nodulaire régénérative. Dans certains cas, l'arrêt de l'azathioprine a permis une amélioration temporaire ou permanente de l'histologie hépatique et des symptômes.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Une alopécie, généralement de résolution spontanée, a été rapportée chez certains patients traités par l'azathioprine associée à d'autres agents immunosuppresseurs.

### **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 :**

Les signes attendus d'un surdosage seraient liés aux complications d'une dépression médullaire. Dans le seul cas publié concernant une ingestion massive d'azathioprine (dose supposée ingérée de 7,5 g), la symptomatologie a été discrète et rapidement réversible : nausées, vomissements, diarrhées (6 à 8 heures après l'absorption), et légère leucopénie, élévation modérée de la ASAT et de la bilirubinémie et légère altération de la fonction rénale entre J9 et J14.

##### **Prise en charge :**

Le recours au charbon actif peut-être proposé s'il est instauré dans les 60 minutes qui suivent l'ingestion excessive d'azathioprine.

Une surveillance, notamment hématologique et hépatique, est nécessaire au cours des 15 premiers jours suivants l'ingestion.

Il n'existe pas d'antidote spécifique, le traitement est symptomatique.

#### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

##### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasiques et immunomodulateurs ?

Immunosuppresseurs ? Autres immunosuppresseurs : Code ATC : L04AX01

##### **Mécanisme d'action**

L'azathioprine est un promédicament de la 6-mercaptopurine (6-MP). La 6-MP est inactive ; elle requiert une captation cellulaire et une conversion intracellulaire en thioguanine nucléotides (TGN) pour une immunosuppression. Les TGN et d'autres métabolites (comme les dérivés méthylés thioinosine monophosphate) inhibent la phosphoribosyl-pyrophosphate amidotransférase entraînant une inhibition de la synthèse de novo des purines. De plus, les TGN peuvent également être incorporés dans les acides nucléiques, ce qui provoque des cassures simples brins et un blocage en phases G2-M du cycle cellulaire entraînant un arrêt de la réplication cellulaire. L'effet immunosuppresseur de l'azathioprine implique aussi des mécanismes d'apoptose via l'inhibition d'une enzyme Rho guanosine triphosphatase (RhoGTPase), Rac1 facilitant l'apoptose des lymphocytes T. Étant donné ces mécanismes d'action, l'effet thérapeutique de l'azathioprine peut n'être évident qu'après plusieurs semaines ou plusieurs mois de traitement.

##### **Effets pharmacodynamiques**

Les concentrations plasmatiques d'azathioprine et de 6-MP ne sont pas bien corrélées à l'efficacité thérapeutique et à la toxicité de l'azathioprine ; elles n'ont donc pas de valeur pronostique.

##### **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

##### **Absorption**

L'absorption de l'azathioprine est incomplète (50 à 72%) et variable. Une fois absorbé, l'azathioprine est rapidement et massivement hydrolysée en 6-MP qui subit, par ailleurs un effet de premier passage important. Le pic plasmatique maximal moyen du 6-MP est observé 2 heures après administration

On ne dispose pas d'études sur l'effet des aliments sur l'azathioprine, mais des études pharmacocinétiques sur le 6-MP sont pertinentes pour l'azathioprine. La biodisponibilité relative moyenne de la 6-MP était environ 26 % inférieure lors d'administration avec des aliments et du lait, par rapport à une administration après une nuit de jeûne. La 6-MP n'est pas stable dans le lait à cause de la présence de xanthine oxydase (30 % de dégradation en 30 minutes) (voir rubrique 5.2 Propriétés pharmacocinétiques ; Biotransformation). L'azathioprine doit être administrée au moins une heure avant ou trois heures après la consommation de produits laitiers ou de lait (voir rubrique 4.2).

## **Distribution**

La distribution du 6-MP est relativement uniforme dans tous les tissus de l'organisme à l'exception du cerveau. Les concentrations de 6-MP dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) sont faibles ou négligeables après administration IV ou orale de 6-MP.

Environ 30 % de l'azathioprine est liée aux protéines.

## **Biotransformation**

L'azathioprine est rapidement dégradée in vivo par la glutathion-S-transférase en 6-MP et en fraction méthyl-nitro-imidazole. La 6-MP traverse facilement les membranes cellulaires et est largement métabolisé par 3 voies enzymatiques compétitives, de plusieurs étapes en métabolites actifs et inactifs. Ces voies sont la voie de la XO, entraînant la formation d'acide thiourique, métabolite inactif éliminé dans les urines ; la voie de la TPMT entraînant la méthylation de la 6-MP et la formation ultérieure des métabolites 6-MMPN ; et la voie de l'HPRT, impliquant également l'IMPDH et conduisant après de nombreuses étapes à la formation des métabolites 6-TGN, principaux métabolites porteurs de l'activité pharmacologique de l'azathioprine.

. Les autres enzymes impliquées dans la formation de métabolites actifs et inactifs sont les suivantes : guanosine monophosphate synthétase (GMPS, qui forme les TGN) et inosine triphosphate pyrophosphatase (ITPase). L'azathioprine elle-même est aussi métabolisée par l'aldéhyde oxydase pour former la 8-hydroxy-azathioprine qui peut être active. De nombreux autres métabolites inactifs sont formés via d'autres voies.

Thiopurine S-méthyltransférase (TPMT)

L'activité de la TPMT est inversement liée à la concentration de thioguanine nucléotide (6-TGN) dérivé de la 6-MP dans les globules rouges, les concentrations les plus élevées de thioguanine nucléotide entraînant de plus grandes réductions des numérations des globules blancs et des neutrophiles. Les personnes avec déficit en TPMT développent des concentrations intracellulaires hautement cytotoxiques de thioguanine nucléotide.

Il existe une corrélation phénotype-génotype pour la TPMT, soit entre l'activité enzymatique TPMT d'un patient et le profil allélique qu'il possède. Ainsi les patients homozygotes sauvages (environ 90% des sujets), porteurs de deux allèles sauvages, ont une activité TPMT élevée. Les patients hétérozygotes (environ 10% des sujets), porteurs d'un variant allélique et d'un allèle sauvage, ont un déficit partiel en TPMT, avec une activité enzymatique intermédiaire. Enfin, les patients homozygotes mutés ou hétérozygotes composites (environ 0,6% des sujets), porteurs de deux variants alléliques, ont un déficit complet en TPMT, avec une activité enzymatique très faible ou indétectable.

Actuellement, trois allèles, TPMT\*2, TPMT\*3A et TPMT\*3C, représentent environ 90-95 % des variants alléliques retrouvés chez les sujets caucasiens ayant un déficit d'activité en TPMT.

Par ailleurs, un groupe représentant jusqu'à 15% des sujets présente une activité très élevée de la TPMT, sans rationnel génétique clairement. Des tests phénotypiques permettent de déterminer le taux de nucléotides thiopuriques (6-TGN et 6-MMPN) ou l'activité de la TPMT dans les globules rouges et peuvent également être informateurs pour la surveillance des patients (voir rubrique 4.4).

## **Élimination**

Après administration orale de 100 mg de <sup>35</sup>S-azathioprine, 50 % de la radioactivité était excrétée dans l'urine sur 24 heures et 12 % dans les fèces après 48 heures. Dans l'urine, le principal métabolite était le métabolite oxydé inactif, l'acide thiourique. Moins de 2 % de la dose était excrétée dans l'urine sous forme d'azathioprine ou de 6-MP. Chez des volontaires sains, la vitesse de captation était élevée, avec une clairance totale supérieure à 3 l/min. On ne dispose pas de données sur la clairance rénale et la demi-vie de l'azathioprine. La clairance rénale et la demi-vie de la 6-MP sont de l'ordre de 191 ml/min/m<sup>2</sup> et 0,9 h, respectivement.

La mercaptopurine, un métabolite de l'azathioprine, a été identifiée dans le colostrum et le lait maternel des femmes traitées par azathioprine.

Populations spéciales

Personnes âgées

Aucune étude spécifique n'a été effectuée sur des patients âgés (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique avec surpoids

Dans une étude clinique américaine, 18 enfants (âgés de 3 à 14 ans) ont été répartis pour moitié dans deux groupes, selon un rapport poids/hauteur supérieur ou inférieur au 75<sup>e</sup> percentile. Chaque enfant était sous traitement d'entretien par 6-MP, et la posologie était calculée sur base de la surface corporelle. L'ASC<sub>0-?</sub> moyenne de la 6-MP dans le groupe supérieur au 75<sup>e</sup> percentile était 2,4 fois inférieure à celle du groupe inférieur au 75<sup>e</sup> percentile. Les enfants considérés en surpoids peuvent donc nécessiter des doses d'azathioprine situées dans le haut de la plage posologique, et une étroite surveillance de la réponse au traitement est recommandée (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale

Des études sur l'azathioprine n'ont montré aucune différence des paramètres pharmacocinétiques de la 6-MP chez les patients urémiques par rapport aux patients transplantés d'un rein. Comme on ne dispose que de peu de données sur les métabolites actifs de l'azathioprine en cas d'insuffisance rénale, il convient d'envisager une réduction de la posologie chez les insuffisants rénaux (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

Une étude avec l'azathioprine a été menée sur trois groupes de patients transplantés rénaux : patients sans maladie hépatique, patients avec insuffisance hépatique (mais sans cirrhose) et patients avec insuffisance hépatique et cirrhose. L'étude a montré que l'exposition à la 6-mercaptopurine était 1,6 fois supérieure chez les patients avec insuffisance hépatique (mais sans cirrhose) et six fois plus élevée chez les patients avec insuffisance hépatique et cirrhose, par rapport aux patients exempts de maladie hépatique. Il convient donc d'envisager une diminution de la posologie chez les patients qui présentent une altération de la fonction hépatique (voir rubrique 4.2).

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

Carcinogénicité

Les études sur la carcinogénicité à long terme de l'azathioprine ont montré une augmentation de l'incidence des lymphosarcomes, ainsi que des tumeurs épithéliales, respectivement chez la souris et le rat, à des doses valant jusqu'à deux fois la dose thérapeutique chez l'humain, et à des doses inférieures chez les souris immunodéficientes.

#### Mutagénicité

L'azathioprine s'est avérée mutagène dans plusieurs tests de génotoxicité in vitro et in vivo.

#### Reprotoxicité

Des études chez des rates, souris et lapines gravides, auxquelles on a administré de l'azathioprine aux doses de 5-15 mg/kg/jour pendant l'organogenèse, ont montré des degrés variés d'anomalies fœtales. Le caractère tératogène a été évident chez des lapines ayant reçu une dose de 10 mg/kg/jour.

La tératogénicité était manifeste chez le lapin à la posologie de 10 mg/kg/jour.

L'azathioprine est mutagène et clastogène in vitro et in vivo chez le rat et la souris.

L'azathioprine est clastogène sur des lymphocytes humains in vitro.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

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

Pelliculage : hypromellose, macrogol 400.

### 6.2. Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3. Durée de conservation

5 ans.

### 6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas +25°C.

A conserver dans le conditionnement primaire d'origine, à l'abri de la lumière.

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

100 comprimés sous plaquette thermoformée opaque (PVC/Aluminium).

### 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

#### Sécurité de la manipulation

Les professionnels de la santé qui manipulent IMUREL en comprimés non pelliculés doivent respecter les recommandations relatives à la manipulation des médicaments cytotoxiques conformément aux prescriptions et/ou réglementations locales en vigueur.

La manipulation d'IMUREL, comprimé pelliculé, ne présente aucun danger si le pelliculage est intact. Les comprimés pelliculés d'IMUREL ne doivent pas être divisés ; aucune précaution supplémentaire de manipulation n'est nécessaire si le pelliculage est intact.

#### Élimination



IMUREL, comprimé pelliculé, doit être éliminé en respectant les exigences réglementaires locales en vigueur relatives à la destruction des substances dangereuses.

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

**ASPEN PHARMA TRADING LIMITED**

3016 LAKE DRIVE

CITYWEST BUSINESS CAMPUS

DUBLIN 24

IRLANDE

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

- 34009 364 149 0 7 : 100 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

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

A compléter ultérieurement par la titulaire

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

A compléter ultérieurement par la titulaire

**11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

**12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

**CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I