

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Azathioprin Sandoz 100 mg comprimés pelliculés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg d'azathioprine.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 72,20 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Comprimé jaune, oblong, biconvexe avec barre de cassure sur une face.

Le comprimé peut être divisé en doses égales, mais la division n'est pas indiquée (voir rubrique 4.2).

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

L'azathioprine est indiqué dans les schémas immunosuppresseurs comme adjuvant aux agents immunosuppresseurs qui constituent le pivot du traitement (immunosuppression de base).

L'azathioprine est indiqué en combinaison avec d'autres agents immunosuppresseurs pour la prophylaxie du rejet de greffe chez les patients qui reçoivent des transplantations allogènes de rein, de foie, de cœur, de poumon ou de pancréas.

L'azathioprine est utilisé en tant qu'antimétabolite immunosuppresseur soit seul soit, plus fréquemment, en association avec d'autres agents (habituellement des corticostéroïdes) et/ou avec des procédures influant sur la réponse immunitaire. L'effet thérapeutique ne peut se manifester qu'après plusieurs semaines ou plusieurs mois, et il peut comporter un effet d'épargne des stéroïdes, ce qui réduit la toxicité associée aux doses élevées et à l'utilisation prolongée de corticostéroïdes.

L'azathioprine est indiqué soit seul soit en association des corticostéroïdes et/ou d'autres médicaments et procédures, dans les formes sévères des maladies suivantes, chez les patients intolérants aux stéroïdes ou dépendants des stéroïdes ou dont la réponse thérapeutique est insuffisante malgré un traitement utilisant des doses élevées de stéroïdes :

- arthrite rhumatoïde active sévère qui ne peut être maintenue sous contrôle par des agents moins toxiques (médicaments antirhumatismaux de fond, DMARD)
- maladie intestinale inflammatoire sévère ou modérément sévère (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse)
- lupus érythémateux disséminé
- dermatomyosite et polymyosite

- hépatite active chronique auto-immune
- polyartérite noueuse
- anémie hémolytique auto-immune
- purpura thrombocytopénique idiopathique réfractaire chronique

## 4.2 Posologie et mode d'administration

### Posologie

#### *Transplantation - adultes :*

En fonction du traitement immunosuppresseur choisi, une posologie de maximum 5 mg/kg de poids corporel/jour peut être administrée le premier jour du traitement. La dose d'entretien peut aller de 1 à 4 mg/kg de poids corporel/jour et doit être adaptée en fonction des besoins cliniques et de la tolérance hématologique.

Les données indiquent que le traitement par Azathioprin Sandoz doit être poursuivi indéfiniment, même si seules de faibles doses sont nécessaires, en raison du risque de rejet du greffon.

#### *Autres affections - adultes :*

En général, la dose initiale est de 1 à 3 mg/kg de poids corporel/jour et doit être adaptée en fonction de la réponse clinique (qui ne peut se manifester qu'après plusieurs semaines ou plusieurs mois) et de la tolérance hématologique.

Lorsque la réponse thérapeutique est manifeste, on doit envisager de réduire la dose d'entretien au niveau le plus faible compatible avec le maintien de la réponse. S'il ne se produit aucune amélioration de l'état du patient dans les trois à six mois, il faut envisager d'arrêter l'administration du médicament.

La dose d'entretien requise peut aller de moins de 1 mg/kg de poids corporel/jour à 3 mg/kg de poids corporel/jour, en fonction de l'affection clinique traitée et de la réponse individuelle du patient, notamment de la tolérance hématologique.

Toutefois, pour les patients présentant une maladie inflammatoire chronique de l'intestin, une durée de traitement d'au moins douze mois doit être prise en considération et une réponse au traitement pourra ne pas être cliniquement apparente avant trois ou quatre mois de traitement.

Pour le traitement de l'hépatite active chronique, la dose est habituellement comprise entre 1,0 et 1,5 mg/kg de poids corporel/jour.

#### *Patients atteints d'insuffisance rénale et/ou hépatique :*

Chez les patients présentant une insuffisance rénale et/ou hépatique la réduction de la dose doit être envisagée. L'azathioprine est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique sévère. (Voir rubrique 4.3).

#### *Population pédiatrique :*

On ne dispose pas de données suffisantes pour recommander l'utilisation de l'azathioprine pour le traitement de l'arthrite chronique juvénile, du lupus érythémateux disséminé, de la dermatomyosite et de la polyartérite noueuse.

En ce qui concerne les autres indications, les recommandations posologiques émises s'appliquent aux enfants et aux adolescents aussi bien qu'aux adultes.

#### *Enfants en surpoids :*

Les enfants considérés en surpoids peuvent nécessiter des doses situées à la limite supérieure de l'intervalle de doses autorisé et il est donc recommandé de surveiller étroitement la réponse thérapeutique de ces patients (voir rubrique 5.2).

#### *Personnes âgées :*

Il n'y a pas d'informations spécifiques relatives à la tolérance de l'azathioprine chez les personnes âgées. Il est conseillé de surveiller les fonctions rénales et hépatiques chez ces patients et de réduire la dose en cas d'altération de ces fonctions (pour les contrôles des numérations sanguines, voir rubrique 4.4).

#### *Interactions avec d'autres médicaments*

Lorsqu'on administre de l'allopurinol, de l'oxipurinol ou du thiopurinol en même temps que de l'azathioprine, la dose d'azathioprine doit être réduite au quart de la dose originale (voir rubrique 4.5).

Il peut falloir des semaines ou des mois avant qu'on n'observe un effet thérapeutique.

Le médicament peut être administré de manière prolongée à moins que le patient ne puisse supporter la préparation.

L'arrêt de l'azathioprine doit toujours être un processus progressif réalisé sous surveillance étroite.

Eviter de diviser les comprimés. Si la division des comprimés est indispensable, éviter toute contamination cutanée et toute inhalation des particules du comprimé (voir rubriques 4.4 et 6.6).

Pour une administration adéquate à long terme, il convient d'utiliser, si nécessaire des médicaments de concentration inférieure.

#### *Patients ayant un déficit en TPMT*

Les patients ayant un déficit héréditaire total ou partiel en thiopurine S-méthyltransférase (TPMT) présentent un risque accru de toxicité sévère de l'azathioprine avec les doses conventionnelles d'azathioprine. Il est donc généralement nécessaire de réduire considérablement la dose chez ces patients. La dose initiale optimale pour les patients ayant un déficit homozygote en TPMT n'a pas été déterminée (voir rubrique 4.4 : Surveillance et rubrique 5.2).

La plupart des patients ayant un déficit hétérozygote en TPMT sont capables de tolérer les doses recommandées d'azathioprine, mais certains peuvent nécessiter une réduction de la dose. Des tests génotypiques et phénotypiques de la TPMT sont disponibles (voir rubrique 4.4 : Surveillance et rubrique 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 la 6-mercaptopurine (voir 4.4). Ces patients requièrent généralement une réduction posologique ; en particulier les porteurs homozygotes pour les variants de NUDT15 (voir 4.4). Un génotypage des variants de NUDT15 peut être envisagé avant la mise en œuvre d'un traitement par la 6-mercaptopurine. Dans tous les cas, une surveillance étroite de la numération sanguine est nécessaire.

#### Mode d'administration

Voie orale.

Le comprimé doit être pris avec au moins un verre de liquide (200 ml).

Les comprimés doivent être administrés au moins 1 heure avant ou 3 heures après un repas ou du lait (voir rubrique 5.2 Pharmacocinétique : Absorption).

### **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active azathioprine, à la 6-mercaptopurine (un dérivé de l'azathioprine) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Infections sévères
- Altération sévère de la fonction hépatique ou de la fonction de la moelle osseuse

- Pancréatite
- Tout vaccin vivant, en particulier le vaccin contre la tuberculose, la variole ou la fièvre jaune
- Grossesse, à moins que les bénéfices ne l'emportent sur les risques (voir rubrique 4.6)
- Allaitement (voir rubrique 4.6)

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

L'immunisation par un vaccin vivant peut provoquer une infection chez les hôtes immunodéprimés. Par conséquent, il est recommandé aux patients de ne pas recevoir de vaccins constitués d'un organisme vivant avant au moins 3 mois après la fin de leur traitement par azathioprine (voir rubrique 4.5). L'administration concomitante de ribavirine et d'azathioprine est déconseillée. La ribavirine peut réduire l'efficacité et augmenter la toxicité de l'azathioprine (voir rubrique 4.5).

##### Surveillance

L'utilisation des comprimés pelliculés d'azathioprine présente des risques potentiels. Elle ne doit être prescrite que s'il est possible de surveiller correctement le patient pendant toute la durée de la thérapie, en vue de détecter les éventuels effets toxiques.

Accorder une attention particulière à la surveillance de la réponse hématologique et veiller à diminuer la posologie d'entretien au minimum requis pour l'obtention d'une réponse clinique.

Pendant les 8 premières semaines du traitement, il est recommandé de déterminer un hémogramme, incluant une numération plaquettaire, au moins une fois par semaine ou plus fréquemment :

- en cas d'utilisation de doses élevées
- chez les personnes âgées
- en cas d'insuffisance rénale
- en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée
- en cas d'insuffisance fonctionnelle légère à modérée de la moelle osseuse
- chez les patients souffrant d'hypersplénisme.

La fréquence de la numération sanguine peut être réduite plus tard au cours du traitement, mais il est suggéré que les numérations globulaires complètes soient répétées tous les mois ou au moins à des intervalles ne dépassant pas 3 mois.

Interrompre immédiatement le traitement dès les premiers signes de réduction anormale des numérations sanguines, car le nombre de leucocytes et de plaquettes sanguines peut continuer à diminuer après l'arrêt du traitement.

Les patients traités par azathioprine doivent être informés de la nécessité de signaler immédiatement des ulcérations de la gorge, de la fièvre et des signes des infections, des ecchymoses inattendues, des saignements ou d'autres signes de myélosuppression. La dépression médullaire est réversible si l'on interrompt le traitement par azathioprine suffisamment tôt.

L'azathioprine est hépatotoxique et des tests de fonction hépatique doivent donc être régulièrement réalisés pendant le traitement. Il est conseillé de surveiller plus fréquemment les paramètres de fonction hépatique chez les patients ayant une maladie hépatique préexistante ou chez les patients recevant d'autres médicaments potentiellement hépatotoxiques.

Informez le (la) patient(e) qu'il/elle doit arrêter immédiatement le traitement par azathioprine en cas d'apparition d'une jaunisse. Il faut surveiller de près la numération globulaire lorsque l'azathioprine est administrée avec

- allopurinol, oxipurinol ou thiopurinol (voir rubriques 4.2 et 4.5)
- dérivés d'aminosalicylate, par ex. olsalazine, mésalazine ou sulfasalazine (voir rubrique 4.5)
- inhibiteurs de l'ECA, cimétidine ou indométacine (voir rubrique 4.5)
- agents cytostatiques/myélosuppresseurs (voir rubrique 4.5)

Certains individus (ca. 10% des patients) ayant un déficit héréditaire de l'enzyme thiopurine méthyltransférase (TPMT) peuvent être particulièrement sensibles à l'effet myélosuppresseur de l'azathioprine et prédisposés au développement rapide d'une dépression médullaire après

l'instauration du traitement par azathioprine. Ce problème pourrait se renforcer en cas d'administration concomitante de médicaments inhibant la TPMT tels que l'olsalazine, la mésalazine ou la sulfasalazine. Une association entre la réduction d'activité de la TPMT et le développement de leucémies et d'une myélodysplasie secondaires a également été rapportée chez des individus recevant de la 6-mercaptopurine (le métabolite actif de l'azathioprine) en association avec d'autres cytotoxiques (voir rubrique 4.8). Certains laboratoires offrent la possibilité de tester le déficit en TPMT, même s'il n'a pas été démontré que ces tests permettaient d'identifier tous les patients présentant un risque de toxicité sévère. Une surveillance étroite des numérations sanguines reste donc nécessaire.

Il peut s'avérer nécessaire de réduire la dose de l'azathioprine en cas d'association avec d'autres médicaments dont la myélosuppression constitue la toxicité primaire ou secondaire (voir rubrique 4.5 Cytostatiques/myélosuppresseurs).

#### 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 la 6-mercaptopurine, notamment une leucopénie précoce et une alopécie, avec des doses conventionnelles de traitement par les thiopurines. Ces patients requièrent généralement une réduction de la dose, en particulier les patients homozygotes pour les variants de NUDT15 (voir 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 surveillance étroite de la numération sanguine est nécessaire.

#### Insuffisance rénale et/ou hépatique

Il est conseillé d'être prudent pendant l'administration d'azathioprine chez les patients atteints d'insuffisance rénale et/ou hépatique.

Il conviendra d'envisager de réduire la dose initiale chez ces patients et de surveiller étroitement la réponse hématologique (voir rubrique 4.2).

#### Syndrome de Lesch-Nyhan

Des données limitées suggèrent que le traitement par l'azathioprine n'est pas bénéfique chez les patients ayant un déficit en hypoxanthine-guanine-phosphoribosyltransférase (syndrome de Lesch-Nyhan). En raison du métabolisme anormal chez ces patients, il n'est donc pas prudent de leur administrer de l'azathioprine.

#### Mutagenicité et cancérogénicité

Des anomalies chromosomiques ont été mises en évidence chez les hommes et les femmes traités par azathioprine. Il est difficile d'évaluer le rôle de l'azathioprine dans le développement de ces anomalies.

La présence d'anomalies chromosomiques, qui disparaissent au cours du temps, a été démontrée dans les lymphocytes des descendants de patients traités par l'azathioprine. Sauf dans des cas extrêmement rares, aucune anomalie physique visible n'a été observée chez les descendants de patients traités par l'azathioprine. On a constaté que l'azathioprine et les rayons ultraviolets de grande longueur d'onde exercent un effet clastogène synergique chez les patients traités par azathioprine pour diverses affections.

#### Cancérogénicité (voir aussi rubrique 4.8)

Les patients recevant un traitement immunosuppresseur, y compris 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 non-Kaposi) 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 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).

Comme c'est généralement le cas pour les patients présentant un risque accru de cancer de la peau, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être limitée et les patients doivent porter des vêtements protecteurs et utiliser un écran solaire à indice de protection élevé.

Des cas de lymphome à cellules T hépatosplénique ont été rapportés lorsque l'azathioprine est utilisée seule ou en association avec des agents anti-TNF ou d'autres immunosuppresseurs. Bien que la plupart des cas rapportés soient survenus chez des patients atteints d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin, d'autres cas ont été rapportés en dehors de cette population de patients (voir rubrique 4.8).

#### 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.

#### Infection par le virus de la varicelle (voir aussi la rubrique 4.8)

L'infection par le virus de la varicelle (Herpes zoster, HZ ; varicelle et zona) peut devenir sévère pendant l'administration d'immunosuppresseurs. La prudence est de rigueur, en particulier sur les points suivants:

Avant de débiter l'administration d'immunosuppresseurs, le prescripteur doit vérifier si le patient a des antécédents d'infection à HZ.

La réalisation d'un test sérologique peut s'avérer utile pour déterminer une exposition antérieure. Les patients n'ayant aucun antécédent d'exposition doivent éviter tout contact avec les personnes atteintes de varicelle ou de zona.

Si le patient est exposé à l'HZ, prendre des précautions particulières afin d'éviter que ce patient développe la varicelle ou le zona. Une immunisation passive avec l'immunoglobuline de l'Herpes zoster (IGHZ) peut également être envisagée.

Si le patient est infecté par l'HZ, prendre les mesures adéquates, qui peuvent inclure un traitement antiviral et des soins de soutien.

#### Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LMP)

Une LMP, une infection opportuniste causée par le virus JC, a été rapportée chez des patients recevant de l'azathioprine avec d'autres agents immunosuppresseurs. Suspendre la thérapie immunosuppressive dès les premiers signes ou symptômes évocateurs d'une LMP et instaurer une évaluation adéquate afin d'établir un diagnostic (voir rubrique 4.8).

#### Inhibiteurs de la xanthine oxydase

En cas d'administration concomitante d'allopurinol, d'oxipurinol et/ou de thiopurinol avec l'azathioprine, la dose d'azathioprine doit être réduite au quart de la dose initiale (voir rubriques 4.2 et 4.5).

#### Hépatite B (voir rubrique 4.8)

Les porteurs de l'hépatite B (définis comme les patients positifs pour l'antigène de surface de l'hépatite B [HBsAg] pendant plus de six mois), ou les patients présentant une infection par le VHB documentée antérieure, qui reçoivent des immunosuppresseurs, sont à risque de réactiver la réplication du VHB, avec des augmentations asymptomatiques de l'ADN du VHB sérique et des niveaux d'ALAT. Des recommandations locales peuvent être envisagées, y compris une thérapie prophylactique avec des agents anti-VHB oraux.

#### 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

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.

#### Azathioprin Sandoz contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c.-à-d. 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 induire une réponse atypique et potentiellement délétère aux vaccins vivants. Par conséquent, il est recommandé aux patients de ne pas recevoir de vaccins constitués d'un organisme vivant avant au moins 3 mois après la fin de leur traitement par azathioprine (voir rubrique 4.4).

Une réponse réduite aux vaccins tués est probable, et une telle réponse au vaccin contre l'hépatite B a été observée chez des patients traités avec une combinaison d'azathioprine et de corticostéroïdes.

Une petite étude clinique a montré que les doses thérapeutiques standard d'azathioprine n'ont pas d'effet délétère sur la réponse au vaccin pneumococcique polyvalent, comme l'a montré la concentration moyenne en anticorps anticapsulaires spécifiques.

#### **Effets d'autres 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 6-thioguanine nucléotides actifs. Une myélosuppression sévère a été rapportée après l'administration concomitante d'azathioprine et de ribavirine ; l'administration concomitante est donc déconseillée (voir rubrique 4.4 et rubrique 5.2).

##### Cytostatiques/myélosuppresseurs (voir rubrique 4.4)

Si possible, évitez l'administration concomitante de médicaments cytostatiques ou de médicaments pouvant avoir un effet myélosuppresseur tel que la pénicillamine. Ceci s'applique également aux thérapies myélosuppressives achevées peu de temps avant le début du traitement par l'azathioprine. Il existe des cas cliniques contradictoires d'interactions entre l'azathioprine et le cotrimoxazole, ayant induit des anomalies hématologiques sévères.

Des cas suggérant que des anomalies hématologiques peuvent se développer suite à l'administration concomitante d'azathioprine et d'IECA ont été rapportés.

On a suggéré que la cimétidine et l'indométacine peuvent exercer des effets myélosuppresseurs susceptibles de se renforcer en cas d'administration concomitante d'azathioprine.

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

L'activité de la xanthine oxydase est inhibée par l'allopurinol, l'oxipurinol et le thiopurinol, ce qui induit une diminution de la conversion de l'acide 6-thioinosinique biologiquement actif en acide 6-thiourique biologiquement inactif.

En cas d'administration concomitante d'allopurinol, oxipurinol et/ou thiopurinol avec la 6-mercaptopurine ou l'azathioprine, diminuer de 25 % la dose de 6-mercaptopurine ou d'azathioprine, par rapport à la dose initiale (voir rubrique 4.2).

D'après des 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.

#### Aminosalicylés

Des données *in vitro* et *in vivo* indiquent que les dérivés aminosalicylés (p. ex. olsalazine, mésalazine ou sulfasalazine) inhibent l'enzyme TPMT. Il peut donc s'avérer nécessaire d'envisager l'utilisation de doses plus faibles d'azathioprine en cas d'administration concomitante de dérivés aminosalicylés (voir aussi rubrique 4.4).

#### Méthotrexate

L'administration de méthotrexate (20 mg/m<sup>2</sup> par voie orale) a augmenté l'ASC de la 6-mercaptopurine d'environ 31 % et l'administration de méthotrexate (2 ou 5 g/m<sup>2</sup> par voie intraveineuse) a augmenté l'ASC de la 6-mercaptopurine de respectivement 69 et 93 %. Par conséquent, lorsque l'azathioprine est administrée en même temps que le méthotrexate à forte dose, la dose doit être ajustée pour maintenir un nombre de globules blancs adéquat.

#### Autres immunosuppresseurs

Si l'azathioprine est associée à d'autres immunosuppresseurs tels que la cyclosporine ou le tacrolimus, le risque accru d'immunosuppresseur excessif doit être pris en compte.

#### Infliximab

Une interaction a été observée entre l'azathioprine et l'infliximab. Les patients recevant de l'azathioprine en continu ont présenté des augmentations transitoires des taux de 6-TGN (6-thioguanine nucléotide, un métabolite actif de l'azathioprine) et une diminution du taux de leucocytes moyen au cours des premières semaines suivant la perfusion d'infliximab ; ces valeurs se sont normalisées après trois mois.

### **Effets de l'azathioprine sur les autres médicaments**

#### Anticoagulants

Une inhibition de l'effet anticoagulant de la warfarine et de la phenprocoumone a été rapportée en cas d'administration concomitante d'azathioprine ; il peut donc s'avérer nécessaire d'utiliser des doses plus élevées d'anticoagulant. Il est recommandé de surveiller étroitement les tests de coagulation en cas d'administration concomitante d'anticoagulants et d'azathioprine.

#### Curarisants

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

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

#### Fertilité

L'effet spécifique du traitement par azathioprine sur la fertilité humaine est inconnu.

#### Grossesse

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence des malformations dues à l'azathioprine. Dans les études d'embryotoxicité, l'azathioprine a montré des effets tératogènes ou embryolétaux chez diverses espèces animales (voir rubrique 5.3). Une transmission transplacentaire et transamniotique substantielle de l'azathioprine et de ses métabolites de la mère au fœtus s'est produite. L'azathioprine ne doit pas être administré aux patientes enceintes ou susceptibles de l'être dans un avenir proche sans une évaluation minutieuse du risque par rapport aux avantages.

Une leucopénie et/ou une thrombocytopénie ont été rapportées chez un certain nombre de nouveau-nés dont les mères avaient reçu de l'azathioprine pendant leur grossesse. Une surveillance hématologique stricte de la mère et une réduction de la dose en cas de leucopénie sont recommandées pendant la grossesse.

#### Femmes en âge de procréer/contraception chez les hommes et les femmes

En raison du potentiel génotoxique de l'azathioprine (voir rubrique 5.3), les femmes en âge de procréer doivent utiliser des mesures contraceptives efficaces pendant le traitement par l'azathioprine et pendant les 6 mois suivant la fin du traitement.

Il est recommandé aux hommes d'utiliser des mesures contraceptives efficaces et de ne pas engendrer d'enfant pendant le traitement par l'azathioprine et pendant les 3 mois suivant la fin du traitement.

Ceci s'applique également aux patients dont la fertilité est altérée en raison d'une urémie chronique, puisque cet état se normalise habituellement après transplantation.

On a signalé que l'azathioprine interfère avec l'efficacité des dispositifs contraceptifs intra-utérins. Dès lors, il est recommandé d'utiliser d'autres mesures contraceptives ou des mesures contraceptives additionnelles.

Après exposition *in utero* à l'azathioprine combinée à la prednisone, on observe une réduction temporaire de la fonction immunitaire. Un retard de croissance intra-utérine et un accouchement prématuré ont été rapportés dans des cas de traitement concomitant par azathioprine et prednisolone. Les conséquences à long terme de ces propriétés de l'azathioprine ne sont pas connues, mais de nombreux enfants exposés *in utero* à la substance ont maintenant atteint l'âge de dix ans sans problèmes.

#### Allaitement

La 6-mercaptopurine, métabolite actif de l'azathioprine, a été identifiée dans le colostrum et le lait maternel de femmes recevant un traitement par azathioprine. L'allaitement et l'utilisation concomitante d'azathioprine sont contre-indiqués (voir rubrique 4.3).

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

Il n'existe pas de données sur l'effet de l'azathioprine sur les performances de conduite ou sur l'aptitude à faire fonctionner des machines. La pharmacologie du médicament ne permet pas de prévoir d'effet néfaste sur ces activités.

### **4.8 Effets indésirables**

On peut s'attendre à ce qu'environ 15% des patients présentent des effets indésirables. Le type, la fréquence et la sévérité des réactions indésirables peuvent dépendre de la dose d'azathioprine et de la durée du traitement, ainsi que de la maladie sous-jacente du patient ou des traitements concomitants.

Le principal effet indésirable de l'azathioprine est une dépression dose-dépendante et généralement réversible de la fonction médullaire, qui se manifeste par une leucopénie, une thrombocytopénie et une anémie. Une leucopénie peut survenir chez plus de 50% de l'ensemble des patients traités par des doses conventionnelles d'azathioprine.

#### **La fréquence des effets indésirables a été classée comme suit :**

Très fréquent ( $\geq 1/10$ )

Fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ )

Peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000, < 1/100$ )

Rare ( $\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$ )

Très rare ( $< 1/10\ 000$ )

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

### Infections et infestations

- Très fréquent: Infections virales, fongiques et bactériennes chez les patients transplantés recevant de l'azathioprine en association avec d'autres immunosuppresseurs.
- Peu fréquent: Infections virales, fongiques et bactériennes chez d'autres populations de patients.

Les patients recevant de l'azathioprine seule ou en association avec d'autres immunosuppresseurs, en particulier des corticostéroïdes, ont présenté une sensibilité accrue aux infections virales, fongiques et bactériennes notamment une infection grave ou atypique par la varicelle, le zona et d'autres agents infectieux (voir aussi la rubrique 4.4).

- Très rare : Des cas de LMP associés au virus JC ont été rapportés après l'utilisation d'azathioprine en association avec d'autres immunosuppresseurs (voir rubrique 4.4).

### Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes)

- Rare : Néoplasmes y compris les syndromes lymphoprolifératifs, les cancers de la peau (mélanome et non-mélanome), sarcomes (sarcomes de Kaposi et non-Kaposi) et cancer du col de l'utérus *in situ*, leucémie myéloïde aiguë et myélodysplasie (voir aussi rubrique 4.4).

Le risque de développer des syndromes lymphoprolifératifs et d'autres tumeurs, à savoir des cancers de la peau (mélanome et non-mélanome), des sarcomes (de Kaposi et non-Kaposi) et un cancer du col de l'utérus *in situ*, est plus élevé chez les patients qui reçoivent un traitement immunosuppresseur, surtout chez les patients transplantés recevant un traitement agressif ; ce traitement doit être maintenu à la plus faible dose efficace. Le risque accru de développer des lymphomes non hodgkiniens chez les patients immunodéprimés atteints de polyarthrite rhumatoïde, par rapport à la population générale, semble être lié au moins en partie à la maladie elle-même.

De rares cas de leucémie myéloïde aiguë et de myélodysplasie ont été rapportés (certains étant associés à des anomalies chromosomiques).

- Très rare: Lymphome à cellules T hépatosplénique chez les patients atteints de maladie inflammatoire de l'intestin prenant de l'azathioprine en association avec des anti-TNF.

### Affections hématologiques et du système lymphatique

- Très fréquent : Dépression de la fonction médullaire osseuse ; leucopénie.
- Fréquent : Thrombocytopénie.
- Peu fréquent : Anémie.
- Rare : Agranulocytose, pancytopenie, anémie aplasique, anémie mégaloblastique, hypoplasie érythroïde.

L'azathioprine peut être associée à une dépression dose-dépendante et généralement réversible de la fonction médullaire, qui se manifeste le plus souvent par une leucopénie, mais parfois aussi par une anémie et une thrombocytopénie, et dans de rares cas par une agranulocytose, une pancytopenie et une anémie aplasique. Ces troubles surviennent surtout chez les patients prédisposés à une myélotoxicité, notamment ceux qui présentent un déficit en TPMT et une insuffisance rénale ou hépatique, ainsi que les patients qui ne réduisent pas la dose d'azathioprine en cas de traitement concomitant par allopurinol.

Une augmentation réversible et dose-dépendante du volume corpusculaire moyen et de la teneur en hémoglobine érythrocytaire, est survenue en association avec un traitement par azathioprine. Des modifications mégaloblastiques de la moelle osseuse ont été observées, mais les cas d'anémie mégaloblastique sévère et d'hypoplasie érythroïde sont rares.

### Affections du système immunitaire

Peu fréquent : Réactions d'hypersensibilité.

Très rare : Syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique.

Plusieurs syndromes cliniques différents, qui semblent être des manifestations idiosyncrasiques d'hypersensibilité, ont été décrits peu fréquemment après l'administration d'azathioprine. Les caractéristiques cliniques incluent les symptômes suivants : malaise général, étourdissements, nausées, vomissements, diarrhée, fièvre, frissons, exanthème, éruption cutanée, érythème noueux, vascularite, myalgies, arthralgies, hypotension, dysfonctionnement rénal, dysfonctionnement hépatique et cholestase (voir Affections hépatobiliaires).

Dans de nombreux cas, la réadministration du médicament a confirmé une association avec l'azathioprine. L'arrêt immédiat de l'azathioprine et l'instauration d'une assistance circulatoire, si nécessaire, ont permis une récupération dans la plupart des cas.

D'autres pathologies sous-jacentes importantes ont contribué à de très rares cas de décès. Après une réaction d'hypersensibilité à l'azathioprine, la nécessité d'une administration continue d'azathioprine doit être considérée sur une base individuelle.

### Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Très rare : Pneumopathie réversible.

### Affections gastro-intestinales

Fréquent : Nausées.

Peu fréquent : Pancréatite.

Très rare : Cas de colite, de diverticulite et de perforation intestinale rapportés chez la population transplantée, et diarrhée sévère chez la population souffrant de maladies intestinales inflammatoires.

Une minorité de patients présentent des nausées lors de la première administration d'azathioprine. Ce symptôme peut être soulagé par l'administration des comprimés après les repas.

Des complications graves, y compris une colite, une diverticulite et une perforation intestinale, ont été décrites chez les patients transplantés recevant un traitement immunosuppresseur. L'étiologie n'est toutefois pas clairement établie, mais les corticostéroïdes fortement dosés pourraient jouer un rôle. Une diarrhée sévère, survenant lors de la réadministration du médicament, a été rapportée chez des patients traités par l'azathioprine pour des maladies intestinales inflammatoires.

Des pancréatites ont été rapportées chez un petit pourcentage de patients sous traitement par azathioprine, surtout chez les patients transplantés rénaux et chez ceux ayant été diagnostiqués comme atteints d'une maladie intestinale inflammatoire. Il est difficile de mettre les pancréatites en rapport avec l'administration d'un médicament particulier, bien que la réadministration du médicament ait confirmé une association avec l'azathioprine dans certains cas.

### Affections hépatobiliaires

Peu fréquent : Cholestase et dégradation des résultats des tests de la fonction hépatique.

Rare : Lésions hépatiques menaçant le pronostic vital.

Des cas peu fréquents de cholestase et de dégradation de la fonction hépatique ont été rapportés en association avec le traitement par azathioprine ; ils sont habituellement réversibles à l'arrêt du traitement. Ces troubles peuvent être associés à des symptômes d'une réaction d'hypersensibilité (voir Affections du système immunitaire).

Des cas de lésions hépatiques, rares mais menaçant le pronostic vital, ont été principalement décrits chez les patients transplantés dans le cadre de l'administration chronique d'azathioprine. Les observations histologiques incluent la dilatation sinusoidale, la péliose hépatique, la maladie veino-occlusive et l'hyperplasie nodulaire régénérative. En cas de suspicion clinique de maladie veino-occlusive, le traitement par azathioprine doit être arrêté de façon permanente. Dans certains cas, l'arrêt de l'azathioprine a induit une amélioration temporaire ou permanente de l'histologie hépatique et des symptômes.

### Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Rare : Alopécie.

Des chutes de cheveux ont été décrites dans certains cas chez les patients recevant de l'azathioprine et d'autres immunosuppresseurs. Dans de nombreux cas, ce trouble a disparu spontanément malgré la poursuite du traitement. La relation entre l'alopécie et le traitement par azathioprine n'a pas été établie.

Fréquence indéterminée : Dermatose aiguë fébrile neutrophilique (syndrome de Sweet), réaction de photosensibilité.

### 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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, 1000 BRUXELLES Madou, Site internet :

[www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be), e-mail : [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be).

## **4.9 Surdosage**

### Symptômes et signes

Une infection inexplicquée, une ulcération de la gorge, des hématomes et des saignements sont les principaux signes de surdosage en azathioprine; ces symptômes résultent d'une dépression de la moelle osseuse, et peuvent être les plus intenses après 9 à 14 jours. Il est plus vraisemblable que ces signes se produisent après un surdosage chronique plutôt qu'après un seul surdosage aigu. Un cas de surdosage unique a été rapporté chez un patient ayant ingéré 7,5 g d'azathioprine. Les effets toxiques immédiats de ce surdosage étaient des nausées, des vomissements et une diarrhée, suivis d'une leucopénie légère et de légères anomalies de la fonction hépatique. La guérison s'est déroulée sans incident.

### Traitement

Étant donné qu'il n'existe aucun antidote spécifique, surveiller étroitement les numérations sanguines et instaurer les mesures générales de soutien en association avec l'administration d'une transfusion sanguine adéquate si nécessaire. Les mesures actives (telles que l'utilisation de charbon activé) peuvent s'avérer inefficaces en cas de surdosage en azathioprine, sauf s'il est possible d'instaurer la procédure dans les 60 minutes suivant l'ingestion. La prise en charge complémentaire doit s'effectuer selon les recommandations cliniquement indiquées ou les recommandations du centre Antipoison national, si disponibles. Même si l'azathioprine s'élimine partiellement par dialyse, on ignore l'utilité de la dialyse chez les patients ayant subi un surdosage de l'azathioprine.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasiques et Immunosuppresseurs ; code ATC : L04AX01

### Mécanisme d'action

L'azathioprine est un promédicament de la 6-mercaptopurine (6-MP). La 6-MP est inactive, mais agit en tant qu'antagoniste des purines. Elle nécessite une captation par la cellule et un anabolisme intracellulaire en thioguanine nucléotides (TGN) pour exercer une immunosuppression. Les TGN et autres métabolites (p. ex. 6-méthylmercaptopurine ribonucléotides) inhibent la synthèse de novo des purines et les interconversions des purines nucléotides. Les TGN sont également incorporés dans les acides nucléiques ce qui contribue aux effets immunosuppresseurs du médicament. D'autres mécanismes potentiels de l'azathioprine incluent l'inhibition de nombreuses voies de la biosynthèse des acides nucléiques, ce qui empêche la prolifération des cellules impliquées dans la détermination et l'amplification de la réponse immunitaire.

En raison de ces mécanismes, l'effet thérapeutique de l'azathioprine peut n'apparaître qu'après plusieurs semaines ou mois de traitement.

L'activité de la fraction méthylnitroimidazole n'a pas été clairement définie. Cependant, dans plusieurs systèmes, elle semble modifier l'activité de l'azathioprine par rapport à celle de la 6-MP.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

L'absorption de l'azathioprine est incomplète et variable. La biodisponibilité absolue médiane (intervalle) de 6-MP après l'administration d'azathioprine à 50 mg est de 47% (27 - 80%). Le degré d'absorption de l'azathioprine est similaire dans le tractus gastro-intestinal, y compris dans l'estomac, le jéjunum et le caecum. Toutefois, le degré d'absorption de 6-MP après l'administration d'azathioprine est variable et varie d'un site d'absorption à l'autre, le jéjunum étant le plus absorbé, suivi de l'estomac, puis du caecum.

Bien qu'il n'y ait pas eu d'étude d'effet sur les aliments avec l'azathioprine, des études pharmacocinétiques avec le 6-MP ont été menées concernant l'azathioprine. La biodisponibilité relative moyenne de 6-MP était environ 26% plus faible après l'administration avec de la nourriture et du lait par rapport à un jeûne nocturne. Le 6-MP n'est pas stable dans le lait en raison de la présence de xanthine oxydase (dégradation de 30% dans les 30 minutes). L'azathioprine doit être administré au moins 1 heure avant ou 3 heures après un repas ou du lait (voir rubrique 4.2).

### Distribution

Le volume de distribution à l'état d'équilibre (Vdss) de l'azathioprine est inconnu. La Vdss apparente moyenne ( $\pm$  ET) de 6-MP est de 0,9 ( $\pm$  0,8) l/kg, bien que cela puisse être une sous-estimation, car la 6-MP est éliminée dans tout le corps (et pas seulement dans le foie).

Les concentrations de 6-MP dans le liquide céphalorachidien (LCR) sont faibles ou négligeables après l'administration intraveineuse ou orale de 6-MP.

### Biotransformation

L'azathioprine est rapidement décomposée *in vivo* par la glutathion-S-transférase en 6-MP et en une fraction méthylnitroimidazole. Le 6-MP traverse facilement les membranes cellulaires et est largement métabolisé par de nombreuses voies en plusieurs étapes menant à des métabolites actifs et inactifs, sans aucune enzyme prédominante. En raison du métabolisme complexe, l'inhibition d'une enzyme n'explique pas tous les cas de manque d'efficacité et/ou de myélosuppression prononcée. Les enzymes prédominantes responsables du métabolisme du 6-MP ou de ses métabolites en aval sont: l'enzyme polymorphe thiopurine S-méthyltransférase (TPMT) (voir rubrique 4.4: Aminosalicylés), la xanthine oxydase (voir rubrique 4.5: Allopurinol/oxipurinol/thiopurinol), l'inosine monophosphate déshydrogénase (IMPDH) (voir rubrique 4.5: Ribavirine) et l'hypoxanthine guanine phosphoribosyltransférase (HPRT). Les enzymes supplémentaires impliquées dans la formation des métabolites actifs et inactifs sont: la guanosine monophosphate synthétase (GMPS, qui forment les TGN) et l'inosine triphosphate pyrophosphatase (ITPase). L'azathioprine elle-même est également métabolisée par l'aldéhyde oxydase pour former de la 8-hydroxyazathioprine, qui peut être active. Il existe également de multiples métabolites inactifs formés par d'autres voies. Il a été prouvé que les polymorphismes dans les gènes codant pour les différents systèmes enzymatiques impliqués dans le métabolisme de l'azathioprine pourraient permettre de prédire des réactions indésirables au traitement par azathioprine.

L'activité TPMT (Thiopurine S-méthyltransférase (TPMT)) est inversement proportionnelle à la concentration en nucléotide de thioguanine dérivée de 6-MP dans les globules rouges, des concentrations plus élevées en nucléotide de thioguanine entraînant une réduction plus importante du nombre de globules blancs et de neutrophiles. Les personnes présentant un déficit en TPMT développent de très fortes concentrations cytotoxiques de thioguanine nucléotides.

Les tests génotypiques peuvent déterminer le modèle allélique d'un patient. Actuellement, 3 allèles - TPMT\*2, TPMT\*3A et TPMT\*3C - représentent environ 95% des personnes présentant des niveaux réduits d'activité de la TPMT. Environ 0,3% (1:300) des patients ont deux allèles non fonctionnels

(déficient en homozygote) du gène TPMT et ont une activité enzymatique détectable faible ou nulle. Environ 10% des patients ont un allèle TPMT non fonctionnel (hétérozygote) conduisant à une activité TPMT faible ou intermédiaire et 90% des individus ont une activité TPMT normale avec deux allèles fonctionnels. Il peut également y avoir un groupe d'environ 2% qui a une activité TPMT très élevée. Les tests phénotypiques déterminent le niveau d'activité des nucléotides thiopurine ou de la TPMT dans les globules rouges et peuvent également être informatifs (voir rubrique 4.4).

#### Elimination

Après administration orale de 100 mg de 35S-azathioprine, 50% de la radioactivité était excrétée dans l'urine et 12% dans les matières fécales après 24 heures. Dans l'urine, le composé principal était l'acide thiourique, métabolite oxydé inactif. Moins de 2% étaient excrétés dans l'urine sous forme d'azathioprine ou de 6-MP. L'azathioprine présente un taux d'extraction élevé, avec une clairance totale supérieure à 3 l/min chez le volontaire normal. Il n'existe aucune donnée sur la clairance rénale ou la demi-vie de l'azathioprine. La clairance rénale de 6 MP et la demi-vie de 6 MP sont respectivement de 191 ml/min/m<sup>2</sup> et 0,9 h.

#### *Populations particulières*

##### *Personnes âgées*

Aucune étude spécifique n'a été réalisée chez les personnes âgées (voir rubrique 4.2).

##### *Enfants en surpoids*

Au cours d'une étude clinique réalisée aux Etats-Unis, 18 enfants (âgés de 3 à 14 ans) ont été répartis de manière uniforme dans deux groupes, selon que leur rapport poids/taille était supérieur ou inférieur au percentile 75. Chaque enfant était sous traitement d'entretien par 6-MP et la dose était calculée sur base de leur surface corporelle. L'ASC moyenne (0-∞) de la 6-MP dans le groupe « supérieur au percentile 75 » était 2,4 fois plus faible que dans le groupe « inférieur au percentile 75 ». Cependant, les enfants considérés en surpoids peuvent nécessiter des doses d'azathioprine situées à la limite supérieure de l'intervalle de doses autorisé et il est donc recommandé de surveiller étroitement la réponse thérapeutique (voir rubrique 4.2).

##### *Patients présentant une insuffisance rénale*

Des études réalisées avec l'azathioprine n'ont révélé aucune différence concernant la pharmacocinétique de la 6-MP chez des patients urémiques, par comparaison aux patients ayant subi une transplantation rénale. Étant donné qu'on ne dispose que de peu d'informations au sujet des métabolites actifs de l'azathioprine en cas d'insuffisance rénale, envisager une réduction de la dose chez les patients avec altération de la fonction rénale (voir rubrique 4.2). L'azathioprine et/ou ses métabolites s'éliminent par hémodialyse. Environ 45 % des métabolites radioactifs s'éliminent au cours d'une dialyse de 8 heures.

##### *Patients présentant une insuffisance hépatique*

Une étude a été réalisée avec l'azathioprine dans trois groupes de patients ayant subi une transplantation rénale : les patients sans maladie hépatique, les patients avec insuffisance hépatique (sans cirrhose) et les patients avec insuffisance hépatique s'accompagnant d'une cirrhose. L'étude a démontré que l'exposition à la 6-mercaptopurine était 1,6 fois plus élevée chez les patients avec insuffisance hépatique (sans cirrhose) et 6 fois plus élevée chez ceux avec insuffisance hépatique s'accompagnant d'une cirrhose, par comparaison aux patients sans maladie hépatique. Une réduction de la dose doit donc être envisagée chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique (voir rubrique 4.2).

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

Une tératogénicité ou une létalité embryonnaire a été observée dans un certain nombre d'espèces animales, avec un degré variable de sensibilité. Chez les lapins, une dose de 5 à 15 mg/kg de poids corporel/jour administrée les jours 6 à 14 de la grossesse a induit des anomalies du squelette ; chez les

souris et les rats, des doses de 1 à 2 mg/kg de poids corporel/jour administrées les jours 3 à 12 ont été létales pour les embryons.

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

Dans des études de cancérogénicité à long terme avec l'azathioprine chez la souris et le rat, une incidence accrue de lymphosarcomes (souris) et de tumeurs épithéliales et de carcinomes (rats) a été observée à des dosages allant jusqu'à deux fois la dose thérapeutique humaine.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

*Noyau du comprimé :*

Cellulose microcristalline (E 460)

Lactose monohydraté

Amidon de maïs

Povidone K25 (E 1201)

Croscarmellose sodique

Stéarate de magnésium (E 572)

Silice colloïdale anhydre

*Pelliculage du comprimé :*

Alcool polyvinylique

Talc (E 553b)

Macrogol 3350

Polysorbate 80 (E 433)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

4 ans

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

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

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

Les comprimés pelliculés sont emballés dans un pilulier en plastique polyéthylène avec un bouchon à vis en polypropylène.

Conditionnements :

50 et 100 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Aucun risque n'est associé à la manipulation de comprimés dont le pelliculage est intact. Dans un tel

cas, aucune précaution spéciale de sécurité n'est requise.

Toutefois, lorsque le personnel infirmier a coupé en deux les comprimés, les agents cytotoxiques doivent être manipulés dans le respect strict des instructions (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Les médicaments excédentaires ainsi que les dispositifs contaminés doivent être temporairement conservés dans des récipients clairement étiquetés. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Sandoz nv/sa  
Telecom Gardens  
Medialaan 40  
B-1800 Vilvoorde

#### **8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

BE383887

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

Date de première autorisation : 24 janvier 2011  
Date de renouvellement de l'autorisation : 7 décembre 2017

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

11/2023