RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT

Azathioprine Sandoz 50 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg d'azathioprine.

Excipient(s) à effet notoire :
Chaque comprimé pelliculé contient 85,50 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé blanc à blanc-jaunâtre, biconvexe, portant une barre de cassure sur une face.

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

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Azathioprine Sandoz est utilisé comme antimétabolite immunosuppresseur, soit seul, soit, plus souvent, en association avec d'autres agents (habituellement des corticostéroïdes) et procédures qui influencent la réponse immunitaire. L'effet thérapeutique peut ne 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.

Azathioprine Sandoz en association avec des corticoïdes et/ou d'autres agents immunosuppresseurs et procédures, est indiqué pour améliorer la survie des greffes d'organes, telles que les transplantations rénales, cardiaques, les greffes et les transplantations hépatiques. Il réduit également les exigences de corticostéroïdes transplantés rénaux.

Azathioprine Sandoz est indiqué dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin modérées à sévères (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse) chez les patients chez qui une corticothérapie est requise, chez les patients qui ne tolèrent pas les corticostéroïdes, ou chez les patients dont la maladie est réfractaire aux autres traitements de première intention standard.

Azathioprine Sandoz seule ou le plus souvent en association avec des corticoïdes et/ou d'autres médicaments et procédures a été utilisé avec un bénéfice clinique (qui peut inclure la réduction de la dose ou l'arrêt des corticostéroïdes) chez une proportion de patients souffrant de ce qui suit :

- arthrite rhumatoïde active sévère
- lupus érythémateux disséminé
- dermatomyosite et polymyosite

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie
Si l'administration par voie orale s'avère impossible, l'azathioprine peut s'administrer en injection, uniquement par voie intraveineuse, mais le traitement par cette voie doit être arrêté dès que la thérapie orale est à nouveau tolérée.

Consulter la littérature médicale spécialisée pour obtenir des informations relatives à l'expérience clinique dans des situations particulières.

Populations

Adultes
En cas de transplantation
En fonction du schéma immunosuppresseur utilisé, une posologie de maximum 5 mg/kg de poids corporel/jour peut être administrée le premier jour du traitement, par voie orale ou intraveineuse.

La dose d'entretien doit aller de 1 à 4 mg/kg/poids corporel/jour et doit être adaptée en fonction des besoins cliniques et de la tolérance hématologique.

Des données indiquent qu'en raison du risque de rejet du greffon, le traitement par azathioprine doit se poursuivre indéfiniment, même si seulement de faibles doses sont nécessaires.

Autres indications
En général, la posologie initiale est de 1 à 3 mg/kg de poids corporel/jour et doit être ajustée, en restant dans cet intervalle de doses, en fonction de la réponse clinique (qui ne peut apparaître qu'après plusieurs semaines ou 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 cette réponse. S'il ne se produit aucune amélioration de l'état du patient dans les 3 mois, il faut envisager d'arrêter l'administration du médicament.

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.

La posologie d'entretien requise peut aller de moins de 1mg/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.

Population pédiatrique
Patients transplantés : La posologie chez les enfants est la même que chez les adultes (voir rubrique 4.2 Adultes – En cas de transplantation).

Autres indications :
La posologie chez les enfants est la même que chez les adultes (voir rubrique 4.2 Adultes – Autres indications).

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
L'expérience est limitée concernant l'administration d'azathioprine aux patients âgés. Même si les données disponibles ne fournissent aucun élément indiquant que l'incidence des effets indésirables soit plus élevée chez les patients âgés que chez les autres patients traités par azathioprine, il est conseillé de surveiller les fonctions rénale et hépatique chez ces patients et d'envisager une réduction de la posologie en cas d'altération de ces fonctions (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale
Dans la mesure où la pharmacocinétique de l'azathioprine n'a pas été officiellement étudiée chez les insuffisants rénaux, aucune recommandation posologique spécifique ne peut être fournie. Etant donné qu'une altération de la fonction rénale peut entraîner une élimination plus lente de l'azathioprine et de ses métabolites, il conviendra d'envisager de réduire les doses initiales chez les patients insuffisants rénaux. Les patients doivent être surveillés pour pouvoir déceler tout effet indésirable associé à la dose du traitement (voir rubrique 4.4 et rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique
Dans la mesure où la pharmacocinétique de l'azathioprine n'a pas été officiellement étudiée chez les insuffisants hépatiques, aucune recommandation posologique spécifique ne peut être fournie. Etant donné qu'une altération de la fonction hépatique peut entraîner une élimination moindre de l'azathioprine et de ses métabolites, il conviendra d'envisager de réduire les doses initiales chez les patients insuffisants hépatiques. Les patients doivent être surveillés pour pouvoir déceler tout effet indésirable associé à la dose du traitement (voir rubrique 4.4 et rubrique 5.2).

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 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 et rubrique 5.2).

<u>Interactions avec d'autres médicaments</u>
En cas d'administration concomitante d'azathioprine avec des inhibiteurs de la xanthine oxydase tels que l'allopurinol, il est essentiel de n'administrer que 25 % de la dose habituelle d'azathioprine, car l'allopurinol diminue la vitesse du catabolisme de l'azathioprine (voir rubrique 4.5).

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 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 la 6-mercaptopurine. Dans tous les cas, une étroite surveillance de la numération sanguine est nécessaire.

Mode d'administration
Pour utilisation orale.
L'azathioprine peut être prise au cours des repas ou à jeun, mais les patients doivent toujours utiliser le même mode d'administration. Certains patients peuvent développer des nausées après avoir reçu de l'azathioprine pour la première fois. Lorsque le traitement est pris par voie orale, les nausées semblent être soulagées lorsque les comprimés sont administrés après les repas. Toutefois, l'administration des comprimés d'azathioprine après les repas peut diminuer leur absorption orale. Par conséquent, il conviendra d'envisager de surveiller l'efficacité thérapeutique après une telle administration (voir rubrique 4.8).
La dose ne doit pas être prise avec du lait ou des produits laitiers (voir rubrique 4.5). L'azathioprine doit être prise au moins 1 heure avant ou 2 heures après toute consommation de lait ou de produits laitiers (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Une hypersensibilité à la 6-mercaptopurine devra alerter le prescripteur quant à une hypersensibilité éventuelle à l'azathioprine.

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 qu'au moins 3 mois ne se soient écoulés depuis le terme de leur traitement par l'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 d'azathioprine comporte 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 huit premières semaines de la thérapie, il est recommandé de déterminer la formule sanguine complète, y compris la numération plaquettaire, une fois par semaine ou plus fréquemment en cas d'utilisation d'une posologie élevée ou en cas d'altération sévère de la fonction rénale et/ou hépatique. Ensuite, la fréquence des contrôles de la formule sanguine peut être réduite au cours de la thérapie, mais il est recommandé de déterminer la formule sanguine complète une fois par mois, ou au moins tous les 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 tout signe d'infection, toute ecchymose inattendue ou saignement ou autre manifestation 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. Des cas d'hypertension portale non cirrhotique/de maladie vasculaire portosinusoïdale 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.

Patients ayant un déficit en TPMT
Certains individus 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 Sandoz. 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 éventuelle entre la réduction d'activité de la TPMT et le développement de leucémies et d'une myélodysplasie secondaire 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 attentive des numérations sanguines reste donc nécessaire.

Il peut s'avérer nécessaire de réduire la posologie 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).

Hypersensibilité
Il est important de déconseiller aux patients soupçonnés d'avoir développé une réaction d'hypersensibilité à la 6-mercaptopurine par le passé d'utiliser son promédicament, l'azathioprine, et vice-versa, sauf dans le cas où il a été confirmé, grâce à des tests d'allergie, que le patient est hypersensible au médicament « coupable », et qu'il ne l'est pas pour l'autre substance.

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 et rubrique 5.2).

Syndrome de Lesch-Nyhan
Des données limitées suggèrent que le traitement par Azathioprine Sandoz 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 Azathioprine Sandoz.

Mutagénicité
La présence d'anomalies chromosomiques a été démontrée tant chez des hommes que chez des femmes traitées par Azathioprine Sandoz. Il est difficile d'évaluer le rôle joué par Azathioprine Sandoz 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 Azathioprine Sandoz. Sauf dans des cas extrêmement rares, aucune anomalie physique visible n'a été observée chez les descendants de patients traités par Azathioprine Sandoz (voir rubrique 4.6).

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
Les patients recevant un traitement immunosuppresseur, y compris de l'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).

Les patients recevant plusieurs immunosuppresseurs peuvent présenter un risque d'immunosuppression excessive et ce type de traitement doit donc être maintenu au niveau d'efficacité le plus faible possible.

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.

Troubles du métabolisme et de la nutrition
Les analogues de la purine (azathioprine et mercaptopurine) peuvent interférer avec la voie de la niacine et potentiellement donner lieu à un déficit en acide nicotinique (pellagre). Des cas de pellagre ont été signalés avec l'utilisation d'azathioprine, en particulier chez des patients atteints des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Le diagnostic de pellagre doit être envisagé chez les patients présentant une éruption cutanée pigmentée localisée (dermatite), une gastroentérite (diarrhée) et d'importants déficits neurologiques, incluant une détérioration cognitive (démence). Un traitement médical adéquat avec supplémentation en niacine/nicotinamide doit être instauré, et une réduction de la dose ou un arrêt de l'azathioprine doit être envisagé.

Infection par le virus de la varicelle (voir 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 débuter 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.

Infections
Les patients traités par la 6-mercaptopurine seule ou en association avec d'autres immunosuppresseurs, y compris les corticoïdes, ont montré une augmentation de la sensibilité aux infections virales, fongiques et bactériennes, en particulier des infections sévères ou atypiques, ainsi qu'à une réactivation virale. La maladie infectieuse et ses complications peuvent être plus sévères chez ces patients que chez ceux non traités par le médicament.
Une exposition antérieure au virus varicelle-zona ou une infection par celui-ci doit être prise en compte avant le début du traitement. Les directives locales doivent être mises en œuvre, y compris un traitement prophylactique le cas échéant. Un test sérologique avant le début du traitement doit être envisagé pour ce qui concerne l'hépatite B. Les directives locales doivent être mises en œuvre, y compris un traitement prophylactique pour les cas montrant des résultats positifs confirmés aux tests sérologiques. Des cas de septicémie neutropénique ont été rapportés chez les patients traités par la 6- mercaptopurine pour une LAL.

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 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.

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).

Hépatite B (voir rubrique 4.8)
Les porteurs du virus de l'hépatite B (définis comme présentant l'antigène de surface recombinant du virus de l'hépatite B [AgHBs] pendant plus de six mois), ou les patients chez lesquels une infection par le VHB passée a été documentée, qui reçoivent des immunosuppresseurs, présentent un risque de réactivation de la réplication du VHB, accompagnée d'élévations asymptomatiques de l'ADN du VHB dans le sérum et des taux d'ALAT. Les directives locales peuvent être prises en compte, y compris concernant un traitement prophylactique avec des médicaments oraux anti-VHB.

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.

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES)
Des cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES) ont été rapportés avec l'azathioprine. Si un patient utilisant de l'azathioprine présente des symptômes évocateurs d'un PRES, comme des céphalées, une altération de l'état mental, des convulsions, une hypertension et des troubles visuels, un examen d'imagerie diagnostique doit être réalisé. Si le diagnostic de PRES est confirmé, la mise en œuvre de mesures adéquates visant à contrôler la pression artérielle et les convulsions et l'arrêt immédiat du traitement par azathioprine sont recommandés. La plupart des cas rapportés se sont résolus

après l'arrêt de l'azathioprine et l'administration d'un traitement adapté.

Excipient(s) à effet notoire
Lactose :
Les patients souffrant de troubles héréditaires rares – comme une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose-galactose – ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Aliments, lait et produits laitiers
L'administration de l'azathioprine au cours des repas peut légèrement diminuer l'exposition systémique, mais il est peu probable que cela soit cliniquement significatif (voir rubrique 4.8). Par conséquent, l'azathioprine pourra être prise au cours des repas ou à jeun, mais les patients devront toujours utiliser le même mode d'administration. La dose ne doit pas être prise avec du lait ou des produits laitiers, dans la mesure où ils contiennent de la xanthine oxydase, une enzyme qui métabolise la 6-mercaptopurine et peut par conséquent entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de la 6-mercaptopurine (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Vaccins
L'activité immunosuppressive de l'azathioprine pourrait induire une réponse atypique et potentiellement délétère aux vaccins vivants. Il est par conséquent recommandé aux patients de ne pas recevoir de vaccins vivants avant qu'au moins 3 mois ne se soient écoulés depuis le terme de leur traitement par l'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.

<u>Effet d'autres médicaments en cas d'administration concomitante avec l'azathioprine</u>

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 rubriques 4.4 et 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. 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 entraîne une diminution de la conversion de l'acide 6-thio-inosinique biologiquement actif en acide 6-thio-urique biologiquement inactif. Lorsque l'allopurinol, l'oxipurinol et/ou le thiopurinol sont coadministrés avec la 6-mercaptopurine ou l'azathioprine, la dose de 6-mercaptopurine et d'azathioprine

doit être réduite à un quart de la dose initiale (voir rubrique 4.2). Des cas d'issue fatale ont été rapportés chez des patients traités par azathioprine et allopurinol de façon concomitante.

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.

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 rubrique 4.4).

Méthotrexate
L'administration de méthotrexate (20 mg/m^2 par voie orale) a augmenté l'ASC de la 6-mercaptopurine d'environ 31 % et l'administration de méthotrexate (2 ou 5 g/m^2 par voie intraveineuse) a augmenté l'ASC de la 6-mercaptopurine de respectivement 69 et 93 %. Lors de l'administration concomitante d'azathioprine et d'une forte dose de méthotrexate, la posologie doit donc être ajustée de façon à conserver une numération leucocytaire convenable.

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.

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).

Effets de l'azathioprine sur les autres médicaments

Anticoagulants
Une inhibition de l'effet anticoagulant de la warfarine et de l'acénocoumarol 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.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Il existe des données limitées sur l'utilisation de l'azathioprine chez la femme enceinte. On a constaté une importante transmission transplacentaire et transamniotique d'azathioprine et de ses métabolites de la mère au fœtus.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).
Ne pas administrer d'azathioprine aux patientes enceintes ou susceptibles de tomber enceintes dans un futur proche sans en avoir soigneusement évalué les risques et les bénéfices.
Comme c'est le cas avec toute chimiothérapie cytotoxique, il faut conseiller aux patientes de prendre des mesures contraceptives adéquates lorsqu'un des deux partenaires est sous azathioprine.

Une cholestase gravidique a été occasionnellement rapportée en association avec un traitement par azathioprine. Un diagnostic précoce et un arrêt du traitement par azathioprine peuvent minimiser l'impact sur le fœtus. Néanmoins, une évaluation soigneuse des bénéfices pour la mère et de l'impact sur le fœtus doit être réalisée si le diagnostic de cholestase gravidique est confirmé.

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 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 3 mois suivant la fin du traitement.

Mutagénicité
Des anomalies chromosomiques, qui disparaissent avec le temps, ont été observées dans les lymphocytes d'enfants de patients traités par l'azathioprine. Sauf dans des cas extrêmement rares, aucune anomalie physique manifeste n'a été observée chez les enfants 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 (voir rubrique 4.4).

Des cas de naissance prématurée et de faible poids de naissance ont été rapportés après une exposition maternelle à l'azathioprine, particulièrement en cas d'association avec des corticostéroïdes. Des cas d'avortement spontané ont également été rapportés après une exposition maternelle ou paternelle.

Une leucopénie et/ou une thrombocytopénie ont été signalées chez un certain nombre de nouveau-nés issus d'une mère ayant pris de l'azathioprine pendant la grossesse.
Des précautions supplémentaires lors des contrôles hématologiques sont recommandées au cours de la grossesse.

Allaitement
On a identifié de la 6-mercaptopurine dans le colostrum et le lait maternel de femmes traitées par l'azathioprine. Les données disponibles ont montré que les taux excrétés dans le lait maternel sont faibles. D'après les données limitées dont on dispose, le risque pour les nouveau-nés/nourrissons est peu probable, mais ne doit pas être exclu pour autant.

Il est recommandé aux femmes traitées par l'azathioprine d'éviter d'allaiter, sauf si les bénéfices de l'allaitement ne l'emportent sur les risques potentiels.

En cas d'allaitement, dans la mesure où la 6-mercaptopurine est un puissant immunosuppresseur, le nourrisson devra être étroitement surveillé pour que l'on puisse déceler tout signe d'immunosuppression, de leucopénie, de thrombocytopénie, d'hépatoxicité, de pancréatite ou d'autres symptômes induits par une exposition à la 6-mercaptopurine.

Fertilité
L'effet spécifique du traitement par l'azathioprine sur la fertilité des humains est inconnu.

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

Il n'existe aucune donnée concernant l'effet de l'azathioprine sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Il est impossible de prédire un effet néfaste sur ces activités sur base de la pharmacologie de l'azathioprine.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

À l'heure actuelle, pour ce produit, il n'existe aucune documentation clinique pouvant être utilisée comme support pour déterminer la fréquence des effets indésirables. L'incidence des effets indésirables peut varier en fonction de l'indication.

Les effets indésirables les plus importants comprennent une dépression médullaire, caractérisée le plus souvent par une leucopénie, une thrombocytopénie ou une anémie ; des infections virales, fongiques et bactériennes ; une lésion hépatique menaçant le pronostic vital ; une hypersensibilité, un syndrome de Stevens-Johnson et une nécrolyse épidermique toxique.

Tableau des effets indésirables

Les conventions suivantes ont été utilisées pour classifier la fréquence des effets indésirables :
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)
Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
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 dans d'autres populations de patients, infections bactériennes et virales, infections associées à une neutropénie
	Très rare	Des cas de LMP attribuable à une infection par le virus JC ont été rapportés suite à l'utilisation de l'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 (mélanomes et non-mélanomes), les sarcomes (sarcomes de Kaposi et non Kaposi) et le cancer du col de l'utérus *in situ*, les leucémies aiguës myéloblastiques et les syndromes myélodysplasiques (voir également rubrique 4.4)
	Fréquence indéterminée	Lymphome à cellules T hépatosplénique (voir rubrique 4.4)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Dépression médullaire, leucopénie
	Fréquent	Thrombocytopénie
	Peu fréquent	Anémie
	Rare	Agranulocytose, pancytopénie, anémie aplasique, anémie mégaloblastique, hypoplasie érythroïde
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité
	Très rare	Syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique
Affections du système nerveux	Fréquence indéterminée	Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES), tremblements
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très rare	Pneumonite réversible
Affections gastro-	Fréquent	Nausées

intestinales	Peu fréquent	Pancréatite
	Très rare	Des cas de colite, de diverticulite et de perforation de l'intestin ont été rapportés chez les patients transplantés. Des cas de diarrhée sévère ont été rapportés chez les patients atteints d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin.
	Fréquence indéterminée	Sialoadénite
Affections du métabolisme et de la nutrition	Fréquence indéterminée	Pellagre (voir rubrique 4.4)
Affections hépatobiliaires	Peu fréquent	Cholestase et cholestase gravidique
	Rare	Lésion hépatique menaçant le pronostic vital, hypertension portale non cirrhotique, maladie vasculaire portosinusoïdale
Investigations	Peu fréquent	Bilan hépatique anormal
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	Alopécie
	Fréquence indéterminée	Dermatose aiguë fébrile neutrophilique (syndrome de Sweet), photosensibilité

Description de certains effets indésirables

Infections et infestations
Les patients recevant de l'azathioprine seule ou en association avec d'autres immunosuppresseurs, en particulier des corticostéroïdes, présentent une sensibilité accrue aux infections virales, fongiques et bactériennes, y compris infection sévère ou atypique, et réactivation du VZV, du VHB et d'autres agents infectieux (voir rubrique 4.4).

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)
De rares cas de leucémie myéloïde aiguë et de myélodysplasie (dont certains étaient associés à des anomalies chromosomiques) ont été mentionnés.

Affections hématologiques et du système lymphatique
L'azathioprine peut être associée à une dépression médullaire dose-dépendante et généralement réversible, qui se traduit le plus souvent par une leucopénie, mais parfois aussi par une anémie et une thrombocytopénie, rarement par une agranulocytose, une pancytopénie et une anémie aplasique. Ces anomalies surviennent en particulier chez les patients prédisposés à une myélotoxicité, notamment chez ceux présentant un déficit en TPMT et une insuffisance rénale ou hépatique ainsi que chez ceux n'ayant pas réduit la dose d'azathioprine au cours de l'utilisation concomitante d'allopurinol (voir rubriques 4.2 et 4.5).
Le traitement par azathioprine a été associé à des augmentations réversibles et dose-dépendantes du volume corpusculaire moyen et de la teneur en hémoglobine des globules rouges. Des anomalies mégaloblastiques de la moelle osseuse ont également été rapportées, mais l'anémie mégaloblastique sévère et l'hypoplasie érythrocytaire sont rares.

Affections du système immunitaire
Plusieurs syndromes cliniques différents, qui semblent être des manifestations idiosyncrasiques d'une hypersensibilité, ont été occasionnellement décrits après l'administration d'azathioprine. Les signes cliniques de ces syndromes incluent : un malaise général, des étourdissements, des nausées, des vomissements, de la diarrhée, de la fièvre, des frissons, un exanthème, une éruption cutanée, un érythème noueux, une vascularite, des myalgies, des arthralgies, une hypotension, un dysfonctionnement cardiaque, un dysfonctionnement rénal, un dysfonctionnement hépatique et une cholestase (voir « Affections hépatobiliaires »).
Dans de nombreux cas, la réexposition a confirmé l'existence d'une association avec le traitement par azathioprine.

Dans la majorité des cas, l'arrêt immédiat du traitement par azathioprine et, si nécessaire, l'instauration d'une assistance du système circulatoire ont permis le rétablissement du patient.
La présence d'une autre pathologie sous-jacente importante a contribué aux très rares cas de décès rapportés.
Après une réaction d'hypersensibilité à l'azathioprine, évaluer soigneusement et de manière individuelle la nécessité de poursuivre l'administration d'azathioprine.

Affections gastro-intestinales
Certains patients présentent des nausées au cours de la première administration d'azathioprine. Il semble possible de soulager cet effet indésirable en administrant les comprimés après les repas. Toutefois, l'administration des comprimés d'azathioprine après les repas peut diminuer leur absorption orale. Par conséquent, il conviendra d'envisager de surveiller l'efficacité thérapeutique après une telle administration (voir rubriques 4.2, 4.5 et 5.2).
Des complications sévères, incluant une colite, une diverticulite et une perforation intestinale, ont été décrites chez des patients transplantés recevant une thérapie immunosuppressive. Néanmoins, l'étiologie de ces affections n'est pas clairement établie et l'administration de doses élevées de corticostéroïdes peut être impliquée. Une diarrhée sévère, récurrente en cas de réexposition, a été signalée chez des patients traités par Azathioprine Sandoz pour une maladie inflammatoire de l'intestin. Lorsqu'on traite des patients de ce type, il faut garder à l'esprit la possibilité qu'une exacerbation des symptômes puisse être liée au médicament.
Une pancréatite a été notée chez un faible pourcentage de patients sous azathioprine, en particulier chez des patients ayant subi une transplantation rénale et chez ceux présentant un diagnostic de maladie inflammatoire de l'intestin.

Affections hépatobiliaires
Une cholestase et une altération de la fonction hépatique ont occasionnellement été associées au traitement par azathioprine. Ces affections sont généralement réversibles à l'arrêt du traitement. Elles peuvent être associées à des symptômes d'une réaction d'hypersensibilité (voir « Affections du système immunitaire »).
Une atteinte hépatique rare, mais potentiellement mortelle, associée à l'administration chronique d'azathioprine a été décrite. Les anomalies histologiques incluent une dilatation sinusoïdale, une péliose hépatique, une maladie veino-occlusive et une hyperplasie nodulaire régénérative. Dans certains cas, l'arrêt du traitement par 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 perte de cheveux a été décrite quelquefois chez des patients traités par azathioprine et par d'autres immunosuppresseurs. Dans de nombreux cas, l'affection était spontanément résolutive malgré la poursuite de la thérapie.

Population pédiatrique
Il est attendu que la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez les enfants soient les mêmes que chez les adultes.

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, www.afmps.be, Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail : adr@fagg-afmps.be.

4.9 Surdosage

Signes et symptômes
Une infection inexpliquée, une ulcération de la gorge, des ecchymoses et des saignements sont les

principaux signes d'un surdosage en azathioprine et sont la conséquence de la dépression médullaire, qui peut être maximale 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 a été décrit où un patient a ingéré un surdosage unique de 7,5 g d'azathioprine.

Les effets toxiques immédiats de ce surdosage se sont manifestés par des nausées, des vomissements et une diarrhée, puis par une leucopénie légère et de légères anomalies de la fonction hépatique. Un rétablissement sans complications a été décrit.

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 Azathioprine Sandoz.

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 Azathioprine Sandoz peut n'apparaître qu'après plusieurs semaines ou mois de traitement.
L'activité de la fraction méthylnitroimidazole, un métabolite de l'azathioprine, mais pas de la 6-MP, 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'azathioprine est bien absorbée après administration orale. Même si aucune étude pour évaluer l'effet des aliments n'a été menée avec l'azathioprine, des études évaluant la pharmacocinétique de la 6-mercaptopurine ont été réalisées et sont pertinentes pour l'azathioprine. La biodisponibilité relative moyenne de la 6-mercaptopurine est environ 27 % plus faible après une administration avec des aliments et du lait, par rapport à lorsque le médicament a été pris après avoir jeûné toute une nuit. La 6-mercaptopurine n'est pas stable dans le lait, en raison de la présence de xanthine oxydase (dégradation à 30 % en l'espace de 30 minutes) (voir rubrique 4.2). L'azathioprine peut être prise au cours des repas

ou à jeun, mais les patients devront toujours utiliser le même mode d'administration. La dose ne doit pas être prise avec du lait ou des produits laitiers (voir rubrique 4.2).

Une à deux heures après l'administration orale d'azathioprine marquée au [^{35}S], la radioactivité plasmatique atteint son maximum, puis elle décroît, sa demi-vie étant de 4 à 6 heures. Il ne s'agit pas ici d'une évaluation de la demi-vie de l'azathioprine ; ces données reflètent l'élimination du plasma de l'azathioprine et de tous ses métabolites marqués au [^{35}S]. Dans la mesure où l'azathioprine est rapidement et fortement métabolisée, seule une fraction de la radioactivité mesurée dans le plasma est constituée de médicament non métabolisé. Les études au cours desquelles les concentrations plasmatiques de l'azathioprine et de la 6-mercaptopurine ont été déterminées suite à une administration intraveineuse d'azathioprine, il a été estimé que la demi-vie plasmatique moyenne de l'azathioprine est comprise entre 6 et 28 minutes, tandis que celle de la 6-mercaptopurine serait comprise entre 38 et 114 minutes, après une administration du médicament par voie intraveineuse.

L'azathioprine est principalement excrétée sous forme d'acide 6-thiourique dans l'urine. Le 1-méthyl-4-nitro-5-thioimidazole a également été détecté dans l'urine en faible quantité. Cela indiquerait que, plutôt que d'être exclusivement clivée par attaque nucléophile, en position 5 du cycle nitroimidazole, pour générer la 6-mercaptopurine et le 1-méthyl-4-nitro-5-(S-glutathionyl)thioimidazole, une petite proportion de l'azathioprine pourrait être clivée entre l'atome S et le cycle purine. Seule une petite quantité de la dose d'azathioprine administrée est excrétée sous forme non métabolisée dans l'urine.

Biotransformation

Thiopurine S-méthyl transférase (TPMT)

L'activité de la TPMT est inversement proportionnelle aux concentrations de thioguanine nucléotides dérivés de la 6-MP dans les globules rouges, en sachant que des concentrations plus élevées de thioguanine nucléotides induisent des réductions plus importantes du nombre de globules blancs et de neutrophiles. Les individus ayant un déficit en TPMT présentent des concentrations très élevées de thioguanine nucléotides cytotoxiques.

La détermination du génotype permet de définir le profil allélique du patient. À l'heure actuelle, 3 allèles —TPMT*2, TPMT*3A et TPMT*3C— sont présents chez environ 95 % des individus ayant une réduction de l'activité de la TPMT. Environ 0,3 % (1:300) des patients ont deux allèles non fonctionnels (déficit homozygote) du gène codant pour la TPMT et présentent une activité enzymatique faible ou indétectable. Environ 10 % des patients ont un allèle TPMT non fonctionnel (hétérozygote) causant une activité faible ou intermédiaire de la TPMT et 90 % des individus présentent une activité normale de la TPMT, avec deux allèles fonctionnels. Il peut également exister un groupe d'environ 2 % présentant une activité très élevée de la TPMT. La détermination du phénotype permet d'évaluer les taux de thiopurine nucléotides ou l'activité de la TPMT dans les globules rouges, et peut donc également fournir des informations (voir rubrique 4.4).

Populations particulières de patients

Population pédiatrique – Enfants en surpoids

Au cours d'une étude clinique réalisée aux USA, 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-mercaptopurine et la posologie était calculée sur base de leur surface corporelle. L'ASC moyenne (0-∞) de la 6-mercaptopurine 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 posologie 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 posologie doit donc être envisagée chez les patients présentant une altération de la fonction hépatique (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Tératogénicité
Des études réalisées chez des rates, des souris et des lapines gravides en utilisant des posologies d'azathioprine variant entre 5 et 15 mg/kg de poids corporel/jour pendant la phase d'organogenèse ont révélé des anomalies fœtales de degrés variables.
Une tératogénicité a été observée chez le lapin à une posologie de 10 mg/kg de poids corporel/jour.

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 doses allant jusqu'à deux fois la dose thérapeutique humaine.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau :
Monohydrate de lactose
Amidon de maïs
Povidone K25
Dioxyde de silice colloïdale
Stéarate de magnésium

Enrobage :
Hypromellose
Cellulose microcristalline
Stéarate de macrogol 400
Talc

Colorant :
Dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés sont conditionnés soit sous plaquette en polypropylène-aluminium, soit sous plaquette en PVC/PVDC-aluminium dans une boîte en carton.

La boîte contient 30, 50, 56, 90 ou 100 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Il n'existe aucun risque lié à la manipulation des comprimés si le pelliculage est intact. Dans ce cas, aucune précaution particulière de sécurité n'est nécessaire.

Néanmoins, les agents cytotoxiques doivent être manipulés en respectant scrupuleusement les instructions lorsque le personnel soignant a divisé ou écrasé les comprimés (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, Hermeslaan 1H, 1831 Machelen

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Azathioprine Sandoz 50 mg comprimés pelliculés (plaquette en PP/Alu) : BE242584
Azathioprine Sandoz 50 mg comprimés pelliculés (plaquette en PVC/PVDC/Alu) : BE277751

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

Date de première autorisation : 16 décembre 2002 (BE242584) / 12 décembre 2005 (BE277751)
Date de dernier renouvellement : 08 juillet 2007

10. DATE DE MISE A JOUR/D'APPROBATION DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 02/2026
Date d'approbation du texte : 02/2026