

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Imuran mitis 25 mg, comprimés pelliculés
Imuran 50 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Imuran mitis 25 mg, comprimés pelliculés :
Chaque comprimé contient 25 mg d'azathioprine.

Imuran 50 mg, comprimés pelliculés :
Chaque comprimé contient 50 mg d'azathioprine.

Excipient à effet notoire :
Imuran mitis 25 mg contient 37 mg lactose monohydrate.
Imuran 50 mg contient 74 mg lactose monohydrate.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés.

La barre de cassure n'est pas destinée à briser le comprimé.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Imuran est utilisé comme immunosuppresseur.
Il est administré seul mais, plus fréquemment, en association avec d'autres médicaments - principalement des glucocorticoïdes - et des méthodes influençant la réponse immunitaire. Plusieurs semaines ou plusieurs mois peuvent s'écouler avant qu'un effet thérapeutique ne soit visible. Cet effet comprend également un effet d'épargne des stéroïdes, réduisant la toxicité causée par une forte posologie et un usage prolongé.
- Imuran en association avec des glucocorticoïdes et/ou avec d'autres immunosuppresseurs et méthodes influençant la réponse immunitaire est indiqué dans le traitement des patients ayant subi une transplantation d'organe.
- Des résultats cliniques permettant une diminution ou un arrêt du traitement aux glucocorticoïdes ont été observés lors de l'utilisation de l'Imuran seul ou, plus fréquemment en association avec des glucocorticoïdes et/ou d'autres mesures, chez certains patients atteints de :
 - . arthrite rhumatoïde grave;
 - . lupus érythémateux disséminé;
 - . dermatomyosite/polymyosite;
 - . hépatite chronique active auto-immune;
 - . pemphigus vulgaris;
 - . polyartérite noueuse;
 - . anémie hémolytique auto-immune;
 - . purpura thrombocytopénique idiopathique réfractaire chronique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La prise d'Imuran se fera uniquement sous surveillance d'un médecin spécialisé.

La littérature médicale spécialisée doit être consultée afin de connaître l'expérience clinique relative aux conditions particulières.

Transplantation – Adultes et enfants

En fonction du schéma suivi pour le traitement immunosuppresseur, une dose initiale habituellement de 5 mg/kg de poids corporel/jour est administrée par voie orale

La dose d'entretien par voie orale se situe entre 1 et 4 mg/kg de poids corporel par jour et est adaptée en fonction des besoins cliniques et de la tolérance hématologique.

Le traitement par Imuran doit être maintenu pendant un temps indéterminé, même lorsque de faibles doses sont nécessaires, en raison du risque de rejet.

Autres indications – Adultes et enfants

En général, la dose initiale sera rarement supérieure à 3 mg/kg de poids corporel par jour. Cette dose peut éventuellement être diminuée en fonction de la réponse clinique obtenue (éventuellement après quelques semaines ou quelques mois) et de la tolérance hématologique.

Lorsque l'effet thérapeutique est confirmé, la dose d'entretien peut être ramenée à la plus faible dose qui permet de maintenir ce résultat thérapeutique. Si après 3 mois aucune amélioration n'est constatée, l'arrêt du traitement par l'Imuran peut être envisagé.

La dose d'entretien peut varier entre moins de 1 mg/kg de poids corporel par jour et 3 mg/kg de poids corporel par jour en fonction du type d'affection et de la réponse du patient, y compris la tolérance hématologique.

Population pédiatrique

La posologie à respecter chez l'enfant est la même que chez l'adulte.

Enfants en surpoids

Le traitement des enfants en surpoids peut nécessiter l'administration des posologies les plus élevées préconisées ; une surveillance étroite de la réponse au traitement est recommandée (voir rubrique 5.2).

Personnes âgées

Il n'y a pas de données spécifiques quant à la tolérance des personnes âgées vis-à-vis d'Imuran. La surveillance des fonctions rénale et hépatique est conseillée. Une réduction de la posologie pourra être envisagée en cas d'insuffisance rénale et/ou hépatique (voir rubrique 4.2).

Insuffisance rénale et/ou hépatique

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale et/ou hépatique, une réduction de la posologie pourra être envisagée (voir rubrique 4.4).

Interactions avec d'autres médicaments

Lors d'un traitement concomitant avec l'azathioprine et des inhibiteurs de la xanthine oxydase, tels que l'allopurinol, il convient d'administrer seulement 25 % de la dose initiale d'azathioprine car l'allopurinol diminue la vitesse de catabolisme de l'azathioprine (voir rubrique 4.5).

Déficit en TPMT

Le risque de toxicité sévère de l'azathioprine avec la posologie habituelle est plus élevé chez les patients présentant un déficit héréditaire de la thiopurine S-méthyltransférase (TPMT) partiel ou total. Une réduction substantielle de la posologie est généralement nécessaire chez ces patients. Le traitement est contre-indiqué chez les patients présentant une activité déficiente de la TPMT, même si selon certains rapports des patients ont été traités avec succès en réduisant la dose standard à moins de 20 % de son niveau normal (voir rubrique 4.4 et rubrique 5.2).

La plupart des patients présentant un déficit hétérozygote en TPMT tolèrent la posologie d'azathioprine recommandée, mais une réduction de la posologie de 50–67 % peut être nécessaire chez certains individus. Certains laboratoires offrent la possibilité de faire des tests génotypiques et phénotypiques de la TPMT (voir rubrique 4.4 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 l'azathioprine (voir rubrique 4.4). Ces patients requièrent généralement une réduction posologique ; en particulier les porteurs homozygotes pour les variants de NUDT15 (voir rubrique 4.4). Un génotypage des variants de NUDT15 peut être envisagé avant la mise en oeuvre d'un traitement par l'azathioprine. Dans tous les cas, une étroite surveillance de la numération sanguine est nécessaire.

Mode d'administration

Des précautions doivent être respectées avant la manipulation ou l'administration d'Imuran. Pour connaître les instructions, voir la rubrique 6.6.

Comprimés pelliculés: administration par voie orale.

Les comprimés d'Imuran doivent être administrés au moins 1 heure avant ou 3 heures après l'ingestion d'aliments ou de lait (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.

En cas d'hypersensibilité à la 6-mercaptopurine, le médecin sera attentif à toute possibilité d'hypersensibilité à l'Imuran.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La prise d'Imuran se fera uniquement sous surveillance d'un médecin spécialisé. Vu la toxicité d'Imuran, le patient doit être sous surveillance pendant toute la durée du traitement.

Vaccins

L'administration d'un vaccin vivant pourrait entraîner une infection chez les hôtes immunodéprimés. Par conséquent, il est recommandé que les patients ne reçoivent pas de vaccins constitués d'organismes vivants pendant au moins 3 mois après la fin de leur traitement par azathioprine (voir rubrique 4.5).

Ribavirine

L'administration concomitante de ribavirine et d'azathioprine n'est pas conseillée. La ribavirine peut diminuer l'efficacité de l'azathioprine et augmenter sa toxicité (voir rubrique 4.5).

Précautions particulières de manipulation

Les comprimés pelliculés Imuran ne seront pas divisés. Si la pellicule est intacte, aucune précaution supplémentaire n'est requise lors de leur manipulation.

Surveillance

La réponse hématologique doit être soigneusement surveillée et la dose d'entretien réduite à la posologie minimale requise pour obtenir une réponse clinique.

Pendant les huit premières semaines d'un traitement par Imuran, un contrôle de la formule sanguine, y compris les thrombocytes, sera effectué une fois par semaine. En cas d'administration de doses plus fortes et en cas d'insuffisance rénale ou hépatique, ce contrôle sera effectué plus souvent. Après cette période, la fréquence du contrôle peut diminuer mais il est conseillé de répéter le contrôle de la formule sanguine complète tous les mois ou au moins tous les 3 mois.

Le traitement doit être immédiatement interrompu aux premiers signes d'une diminution anormale de la numération globulaire ; la chute du nombre de leucocytes et de plaquettes peut en effet se poursuivre après la fin du traitement.

Les patients sous Imuran devront avertir leur médecin de tout signe d'infection, d'hématome, de saignement ou d'autres signes de dépression médullaire. Si l'azathioprine est interrompu suffisamment tôt, la myélosuppression est réversible.

L'azathioprine est hépatotoxique ; on contrôlera donc régulièrement la fonction hépatique au cours du traitement. Il peut être nécessaire de contrôler la fonction hépatique plus fréquemment chez les patients qui présentent une maladie hépatique ou qui reçoivent un autre traitement potentiellement hépatotoxique. Des cas d'hypertension portale non cirrhotique/de maladie vasculaire portosinoïdale ont été signalés. Les signes cliniques précoces incluent des anomalies des enzymes hépatiques, un ictère léger, une thrombocytopénie et une splénomégalie (voir rubrique 4.8). Le patient doit être informé des symptômes de lésions hépatiques et il doit lui être conseillé de contacter immédiatement son médecin si ces symptômes se produisent.

Déficit en thiopurine S-méthyltransférase (TPMT)

Certains individus présentant un déficit héréditaire de l'enzyme TPMT (thiopurine méthyltransférase) peuvent être particulièrement sensibles à l'effet myélosuppresseur de l'azathioprine et être prédisposés à une myélo-dépression rapide dès le début du traitement par Imuran. Ce problème pourrait être accentué par l'administration concomitante de médicaments inhibant la TPMT comme l'olsalazine, la mésalazine ou la sulfasalazine. On a également rapporté une relation possible entre la diminution de l'activité de l'enzyme TPMT et des leucémies ainsi que des myélodysplasies secondaires chez des individus recevant de la 6-mercaptopurine (le métabolite actif de l'azathioprine) en combinaison avec d'autres médicaments cytotoxiques (voir rubrique 4.8). Certains laboratoires offrent la possibilité de faire tester le déficit en TPMT, même si on a démontré que ces tests ne peuvent pas identifier tous les patients qui risquent une toxicité sévère. Un suivi attentif de la formule sanguine est exigé.

Patients porteurs d'un variant du gène NUDT15

Les patients porteurs d'une mutation héréditaire du gène NUDT15 sont exposés à un risque supérieur d'intoxication sévère par l'azathioprine, notamment une leucopénie précoce et une

alopécie, avec des doses conventionnelles de traitement par les thiopurines. Ces patients requièrent généralement une réduction de la posologie, en particulier les patients homozygotes pour les variants de NUDT15 (voir rubrique 4.2). La fréquence de la substitution NUDT15 c.415C>T montre une variabilité ethnique d'environ 10 % chez les personnes originaires d'Asie de l'Est, 4 % chez les Hispaniques, 0,2 % chez les Européens et 0 % chez les Africains. Dans tous les cas, une étroite surveillance de la numération sanguine est nécessaire.

Il peut être nécessaire de diminuer la posologie d'azathioprine quand cet agent est combiné à d'autres substances dont la toxicité primaire ou secondaire consiste en une myélosuppression (voir rubrique 4.5).

Hypersensibilité

Il ne doit pas être recommandé aux patients suspectés d'avoir déjà présenté une réaction d'hypersensibilité à la 6-mercaptopurine de recourir à sa prodrogue, l'azathioprine, et inversement, à moins que des tests allergologiques n'aient confirmé que le patient est hypersensible au médicament en cause et que les résultats soient négatifs pour l'autre médicament.

Atteinte rénale et/ou hépatique

La prudence est de mise lors de l'administration d'azathioprine à des patients présentant une atteinte rénale et/ou hépatique. Une réduction de la posologie pourra être envisagée et la réponse hématologique doit être étroitement surveillée (voir rubrique 4.2).

Syndrome de Lesch-Nyhan

Des données limitées suggèrent qu'Imuran n'est pas utile chez les patients présentant un déficit en hypoxanthine-guanine-phosphoribosyl-transférase (syndrome de Lesch-Nyhan). Vu le métabolisme anormal chez ces patients, il n'est pas prudent de leur administrer Imuran.

Mutagenicité

Des anomalies chromosomiques ont été démontrées chez des patients traités par Imuran. Il est difficile d'évaluer le rôle d'Imuran dans le développement de ces anomalies.

Chez les descendants de patients, on a observé des anomalies chromosomiques transitoires dans les lymphocytes. A l'exception de cas très rares, on n'a pas décelé d'anomalies corporelles chez ces personnes.

On a montré que l'azathioprine et la lumière ultraviolette de longue longueur d'onde ont un effet synergique clastogène chez les patients prenant de l'azathioprine pour diverses affections.

Mutagenicité et cancérogénicité (voir 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 autres) et un cancer du col de l'utérus in situ. Il semblerait que le risque accru soit lié au degré et à la durée de l'immunosuppression. Il a été observé que l'arrêt de l'immunosuppression peut entraîner une régression partielle des syndromes lymphoprolifératifs.

Il convient donc d'être prudent lors de l'utilisation d'un schéma thérapeutique associant plusieurs immunosuppresseurs (y compris les thiopurines), car celui-ci pourrait entraîner des syndromes lymphoprolifératifs, dont certains d'issue fatale. La prise concomitante de plusieurs

immunosuppresseurs augmente le risque de syndromes lymphoprolifératifs associés au virus d'Epstein-Barr (EBV).

Des cas de lymphome hépatosplénique à lymphocytes T ont été rapportés lors de l'utilisation d'azathioprine, seule ou en association avec des anti-TNF ou d'autres immunosuppresseurs. Bien que la plupart des cas décrits se soient produits au sein de la population atteinte de maladies inflammatoires intestinales, des cas ont également été rapportés en dehors de cette population. Les patients sous multiples immunosuppresseurs risquent une immunosuppression trop importante ; ce type de traitement se fera donc à la dose minimale efficace.

Comme c'est le cas pour tous les patients ayant 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 couvrants et utiliser une crème solaire à indice de protection élevé. Il doit être conseillé aux patients de consulter leur médecin s'ils remarquent de nouvelles lésions cutanées ou des modifications des lésions cutanées existantes.

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 peuvent conduire à une carence en acide nicotinique (pellagre). Des cas de pellagre ont été rapportés avec l'utilisation de l'azathioprine, en particulier chez des patients présentant des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Le diagnostic de pellagre doit être envisagé chez les patients présentant une éruption cutanée pigmentée localisée, une gastroentérite et d'importants déficits neurologiques, notamment une détérioration cognitive. Une supplémentation appropriée en niacine/nicotinamide doit être mise en œuvre, et une réduction posologique ou l'interruption du traitement par l'azathioprine doit être envisagée.

Effets sur la fécondité

L'effet spécifique d'un traitement par azathioprine sur la fécondité humaine n'est pas connu, mais des cas où la paternité/maternité s'est bien déroulée après le traitement ont été rapportés. Plusieurs études signalent que l'azathioprine à des doses standard ne semble pas influencer sur la fécondité masculine.

L'utilisation d'un système de diffusion intra-utérin (DIU) n'est pas recommandée en raison du risque d'infection et du possible manque d'efficacité (voir rubrique 4.6).

Infection avec le virus de l'herpès zoster (voir rubrique 4.8)

Une infection avec le virus de l'herpès zoster (VZV ; varicelle et zona) peut être sévère lors de l'administration d'immunosuppresseurs. La prudence est donc de rigueur :

Avant de débiter l'administration d'immunosuppresseurs, le prescripteur doit vérifier les antécédents du patient par rapport au virus VZV. Un test sérologique peut être utile pour déterminer une exposition précédente au virus. Les patients n'ayant pas d'antécédents

d'exposition doivent éviter tout contact avec des individus ayant la varicelle ou le zona. Si le patient est exposé au VZV, des précautions particulières doivent être prises afin d'éviter que ce patient ne développe la varicelle ou le zona et une immunisation passive avec l'immunoglobuline de l'herpès zoster (VZIG) doit être envisagée.

Si le patient est infecté par le VZV, les dispositions nécessaires seront prises tel éventuellement un traitement antiviral et des soins adéquats.

Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

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

Hépatite B (voir rubrique 4.8)

Les porteurs du virus de l'hépatite B (patients positifs pour l'antigène de surface de l'hépatite B [antigène HBs] pendant plus de six mois) et les patients avec antécédents documentés d'infection par le VHB infection présentent un risque de réactivation de la réplication du VHB, avec des augmentations asymptomatiques des taux sériques d'ADN VHB et d'ALT. Tenir compte des recommandations locales, notamment du traitement prophylactique avec des médicaments oraux anti-VHB.

Inhibiteurs de la xanthine oxydase

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

Curarisants

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

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES)

Des cas de syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES) ont été rapportés avec l'azathioprine. Si un patient prenant 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.

Lactose

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Vaccins

L'activité immunosuppressive de l'azathioprine pourrait entraîner une réponse atypique et potentiellement délétère aux vaccins vivants ; il est par conséquent recommandé que les patients ne reçoivent pas de vaccins vivants pendant au moins 3 mois après la fin de leur traitement par azathioprine (voir Rubrique 4.4).

Une réponse réduite aux vaccins inactivés est probable ; une réponse de ce type au vaccin contre l'hépatite B a été observée chez des patients recevant une association d'azathioprine et de corticoïdes.

Une étude clinique portant sur un nombre réduit de patients a montré que la posologie thérapeutique standard d'azathioprine n'a aucun effet délétère sur la réponse au vaccin antipneumococcique polyvalent, évaluée sur la base de la concentration moyenne d'anticorps anti-capsulaires spécifiques.

Effet des autres médicaments sur l'azathioprine

Ribavirine

La ribavirine inhibe l'enzyme IMPDH (inosine monophosphate déhydrogénase) et entraîne une diminution de la production des 6-thioguanine nucléotides actifs. Une myélosuppression sévère a été reportée à la suite de l'administration concomitante d'azathioprine. L'administration concomitante d'azathioprine n'est par conséquent pas recommandée (voir rubrique 4.4 et rubrique 5.2).

Cytostatiques et produits myélosuppresseurs (voir rubrique 4.4)

Dans la mesure du possible, on évitera l'administration concomitante de cytostatiques ou de médicaments pouvant avoir un effet myélosuppresseur, comme la pénicillamine par exemple. Les rapports cliniques concernant une interaction entre Imuran et de triméthoprime/sulfaméthoxazole entraînant de graves anomalies hématologiques sont contradictoires.

Certains cas rapportés suggèrent que l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'ECA avec l'azathioprine peut entraîner des anomalies hématologiques.

Il a été suggéré que la cimétidine et l'indométhacine pouvaient avoir des effets myélosuppresseurs susceptibles d'être accentués par l'administration concomitante d'azathioprine.

Allopurinol, oxypurinol, thiopurinol et autres inhibiteurs de la xanthine oxydase

L'activité de la xanthine-oxydase est inhibée par l'allopurinol, l'oxypurinol et le thiopurinol, ce qui entraîne une diminution de la conversion de l'acide 6-thioinosinique biologiquement actif en acide 6-thio-urique biologiquement inactif. La dose d'Imuran doit être réduite à un quart de la dose initiale lors d'un traitement concomitant avec l'allopurinol, l'oxypurinol ou le thiopurinol (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.

Aminosalicylates

Il a été démontré *in vitro* et *in vivo* que les dérivés aminosalicylés (par exemple olsalazine, mésalazine ou sulfasalazine) inhibent l'enzyme TPMT (thiopurine méthyltransférase). Par conséquent, une réduction de la posologie d'azathioprine pourra être envisagée lors de l'administration concomitante de dérivés aminosalicylés (voir rubrique 4.4).

Méthotrexate

L'administration de 20 mg/m² de méthotrexate par voie orale, et de 2 ou 5 g/m² de méthotrexate par voie IV augmente l'ASC de la 6-mercaptopurine respectivement d'environ 31 %, 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 de la numération moyenne des leucocytes lors des premières semaines qui ont suivi la perfusion d'infliximab, avec un retour aux niveaux antérieurs après une période de 3 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

On a rapporté une inhibition de l'effet anticoagulant de la warfarine quand celle-ci est administrée avec l'azathioprine.

Le temps de prothrombine et le nombre de plaquettes seront régulièrement contrôlés lors de l'usage concomitant d'Imuran et de dérivés coumariniques.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation d'Imuran chez la femme enceinte. Des anomalies chromosomiques, qui disparaissent avec le temps, ont été mises en évidence dans les lymphocytes des enfants nés de patients traités par Imuran. Sauf dans des cas extrêmement rares, aucun signe physique manifeste d'anomalie n'a été observé chez les enfants nés de patients traités par Imuran.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Imuran n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception. Dès lors que l'un des deux partenaires reçoit Imuran,

l'utilisation de méthodes de contraception adéquates doit être conseillée. L'utilisation d'un système de diffusion intra-utérin (DIU) n'est pas recommandée en raison du risque d'infection et du possible manque d'efficacité (voir rubrique 4.4).

Des cas de retard de la croissance intra-utérine, d'accouchement prématuré et de faible poids de naissance ont été rapportés après une exposition maternelle à l'azathioprine, particulièrement en association avec des corticostéroïdes. Des cas de fausse couche après exposition maternelle ou paternelle ont également été rapportés.

De faibles concentrations d'azathioprine et/ou de ses métabolites ont été trouvées dans le sang du fœtus et dans le liquide amniotique après administration d'azathioprine chez la mère.

Une leucopénie et/ou une thrombocytopénie ont été décrites chez un certain nombre de nouveau-nés dont les mères avaient pris de l'azathioprine pendant toute leur grossesse. Une surveillance hématologique particulièrement stricte est conseillée pendant la grossesse.

Une cholestase gravidique a été rapportée occasionnellement en association avec un traitement par l'azathioprine. Un diagnostic précoce et l'interruption du traitement par l'azathioprine peuvent minimiser l'impact sur le fœtus. Une évaluation approfondie du bénéfice pour la mère et de l'impact sur le fœtus doit être effectuée si une cholestase gravidique est confirmée.

Allaitement

On a retrouvé de la 6-mercaptopurine dans le colostrum et le lait maternel des femmes traitées par l'azathioprine. L'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec l'Imuran.

Fertilité

L'effet spécifique d'un traitement par azathioprine sur la fécondité humaine n'est pas connu, mais des cas où la paternité/maternité s'est bien déroulée après le traitement ont été rapportés. Plusieurs études signalent que l'azathioprine à des doses standard ne semble pas influencer sur la fécondité masculine (voir Rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

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

On ne dispose d'aucune donnée concernant l'effet de l'azathioprine sur la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines. La pharmacologie du médicament ne permet pas de prédire un effet négatif sur ces activités.

4.8 Effets indésirables

Tableau des effets indésirables

L'incidence des effets indésirables peut varier en fonction de l'indication.

La convention suivante a été utilisée pour la classification des effets indésirables : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

système organique		effets indésirables
Infections et infestations	Très fréquent	Patients transplantés recevant Imuran en association avec d'autres immunosuppresseurs : Infections virales, mycosiques et bactériennes
	Peu fréquent	Autres indications : Infections virales, mycosiques et

		bactériennes
	Très rares	Des cas de LEMP associées à la réactivation du virus JC ont été rapportés à la suite de l'administration concomitante d'azathioprine et d'autres agents immunosuppresseurs (voir rubrique 4.4).
<i>Néoplasmes bénins et malins (y compris kystes et polypes)</i>	Rare	Néoplasmes y compris les syndromes lymphoprolifératifs, les cancers de la peau (mélanomes et non mélanomes), sarcomes (sarcomes de Kaposi et autres) et cancer du col de l'utérus in situ (voir rubrique 4.4)
	Très rare	Lymphome hépatosplénique à lymphocytes T (voir rubrique 4.4)
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Leucopénie, dépression médullaire
	Fréquent	Thrombocytopénie
	Peu fréquent	anémie
	Rare	Agranulocytose, pancytopénie, anémie aplastique, anémie mégaloblastique, hypoplasme érythroïde
Affections du système immunitaire	Peu fréquent	Hypersensibilité
	Très rare	Syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique
Affections du métabolisme et de la nutrition	Fréquence indéterminée	Pellagre (voir rubrique 4.4)
Affections du système nerveu	Fréquence indéterminée	Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (PRES), Tremblements
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très rare	Pneumonie réversible
Affections gastro-intestinales	Fréquent	Nausées
	Peu fréquent	Pancréatite
	Très rare	Colite, diverticulite et perforation intestinale chez des patients transplantés, diarrhées sévères chez des patients souffrant de maladies inflammatoires de l'intestin.
	Fréquence indéterminée	Sialoadénite
Affections hépato-biliaires	Peu fréquent	Cholestase et cholestase gravidique
	Rare	Lésion hépatique engageant le pronostic vital
	Fréquence indéterminée	Hypertension portale non cirrhotique, maladie vasculaire

		portosinusoïdale
Examens	Peu fréquent	Résultats anormaux aux analyses de la fonction hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	Alopécie
	Fréquence indéterminée	Syndrome de Sweet (dermatose aiguë fébrile neutrophilique), réactions de photosensibilisation

Description d'effets indésirables sélectionnés

Infections et infestations

Les patients traités par Imuran seul ou en association avec d'autres immunosuppresseurs, en particulier des corticostéroïdes, sont plus sensibles aux infections bactériennes, mycosiques et virales, y compris une infection sévère ou atypique avec la varicelle, le zona ou d'autres agents infectieux (voir rubrique 4.4)

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes)

Les patients recevant un traitement immunosuppresseur, y compris l'azathioprine, ont un risque accru de développer des syndromes lymphoprolifératifs et d'autres malignités, notamment des cancers de la peau (mélanome et non mélanome), des sarcomes (sarcomes de Kaposi et autres) et un cancer du col de l'utérus *in situ*. Il semblerait que le risque accru soit lié au degré et à la durée de l'immunosuppression. Il a été rapporté que l'arrêt de l'immunosuppression peut induire une régression partielle du trouble lymphoprolifératif.

Il y a eu de rares rapports de leucémie myéloïde aiguë et de myélodysplasie (dont certains associés à des anomalies chromosomiques)

Affections hématologiques et du système lymphatique

Imuran peut être associé à une diminution dose-dépendante, habituellement réversible, de la fonction médullaire, qui se traduit le plus souvent par une leucopénie mais parfois aussi par une anémie et une thrombocytopénie, et rarement par une agranulocytose, une pancytopenie et une anémie aplastique. Celles-ci apparaissent en particulier chez les patients prédisposés à une myélotoxicité, tels que ceux présentant un déficit en TPMT (thiopurine méthyltransférase) et une insuffisance rénale ou hépatique et ceux n'ayant pas réduit les doses d'Imuran lors de l'utilisation concomitante d'allopurinol (voir rubriques 4.2 et 4.5).

L'usage thérapeutique d'Imuran est lié à une augmentation réversible, liée à la dose, de la taille cellulaire moyenne et de la teneur en hémoglobine des globules rouges.

Des modifications mégaloblastiques de la moelle osseuse ont été observées quoiqu'une anémie mégaloblastique sévère et une hypoplasie des érythrocytes soient rares.

L'absence de réduction de la dose d'Imuran en cas d'utilisation concomitante d'allopurinol peut provoquer une dépression sévère de la moelle osseuse et une pancytopenie.

Affections du système immunitaire

Divers syndromes cliniques de type idiosyncrasique ont été sporadiquement décrits.

Ceux-ci englobent malaise généralisé, vertiges, nausées, vomissements, diarrhée, fièvre, frissons, exanthème, rash, érythème noueux, vasculite, myalgie, arthralgie, hypotension, un dysfonctionnement cardiaque, troubles de la fonction rénale et hépatique et cholestase (voir « Affections hépato-biliaires »).

Dans de nombreux cas, la ré-installation du traitement a confirmé le rapport avec Imuran.

Dans la plupart des cas, l'arrêt immédiat d'Imuran et une assistance au niveau circulatoire ont permis un rétablissement.

Dans les très rares cas de décès recensés, une pathologie sous-jacente était présente.

Après une réaction d'hypersensibilité, la nécessité de poursuivre un traitement avec Imuran doit être évalué pour chaque cas individuellement.

Affections gastro-intestinales

Certains patients ont des nausées lors de la première administration d'azathioprine. En cas d'administration orale, les nausées semblent être soulagées si les comprimés sont pris après les repas. Mais l'administration des comprimés d'azathioprine après les repas peut réduire l'absorption orale, et il convient donc d'envisager de surveiller l'efficacité thérapeutique après l'administration par cette voie (voir Pharmacologie clinique : absorption).

Une minorité de patients éprouve des nausées lors de la première prise d'Imuran. Ceci peut être partiellement évité en prescrivant la prise des comprimés après le repas.

Des complications graves comme colite, diverticulite et une perforation intestinale sont décrites chez des patients transplantés. Celles-ci seraient dues aux fortes doses de glucocorticoïdes plutôt qu'à Imuran.

On a décrit des diarrhées sévères, réapparaissant lors de la réadministration du médicament, chez des patients traités par de l'azathioprine pour une maladie inflammatoire de l'intestin.

Lorsque l'on traite ce type de patients, il ne faut pas oublier que l'exacerbation des symptômes peut être liée au médicament.

Une pancréatite a été décrite chez un petit nombre de patients traités par Imuran, particulièrement chez les transplantés rénaux et chez les patients avec un diagnostic de maladie inflammatoire de l'intestin. Il est difficile d'établir le lien entre la pancréatite et l'administration d'un médicament particulier bien qu'une ré-institution du traitement ait parfois confirmé le rapport avec Imuran.

Affections hépato-biliaires

Une cholestase et une détérioration de la fonction hépatique ont occasionnellement été rapportées dans le cadre d'un traitement par Imuran. Elles sont habituellement réversibles à l'arrêt du traitement. Elles peuvent être associées à des symptômes de réaction d'hypersensibilité (voir « *Affections du système immunitaire* »)

Une atteinte hépatique rare, mais potentiellement fatale, a été associée à l'administration chronique de l'azathioprine. Les résultats histologiques comprennent une dilatation sinusoïdale, une péliose hépatique, une maladie veino-occlusive et une hyperplasie nodulaire régénératrice. Dans certains cas, l'arrêt de l'azathioprine a entraîné une amélioration temporaire ou permanente de l'histologie hépatique et des symptômes.

La fonction hépatique doit être contrôlée toutes les deux semaines pendant les quatre premières semaines du traitement et ensuite tous les mois.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Une chute de cheveux est décrite chez des patients traités par Imuran et par d'autres immunosuppresseurs. Dans de nombreux cas, le phénomène a disparu spontanément, malgré la poursuite du traitement. Le rapport entre l'alopécie et le traitement par azathioprine n'est pas sûr.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament.

Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration:

Belgique

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

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Signes

Les principaux signes d'un surdosage sont : infection inexplicée, ulcérations de la gorge, hématomes et saignements. Ceux-ci sont la conséquence d'une dépression médullaire pouvant être maximale après 9-14 jours. Ces signes apparaîtront vraisemblablement plus rapidement après un surdosage chronique qu'après un surdosage aigu isolé.

Un cas accidentel avec prise de 7,5 g d'Imuran en une fois a été décrit. Les effets toxiques immédiats de ce surdosage étaient : nausée, vomissement, diarrhée, suivi de leucopénie légère et de dysfonctionnement hépatique léger. Un rétablissement sans complications a été décrit.

Traitement

Il n'existe pas d'antidote spécifique ; il faut donc surveiller soigneusement la numération globulaire, instaurer des mesures générales d'accompagnement et procéder à une transfusion sanguine si nécessaire. Des mesures actives, telles que le recours au charbon actif, peuvent s'avérer inefficaces si elles ne sont pas instaurées dans les 60 minutes qui suivent l'ingestion excessive d'azathioprine.

Bien que l'azathioprine soit partiellement dialysable, la valeur de la dialyse chez les patients qui ont pris un surdosage est inconnue.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasiques et immunomodulateurs – Immunosuppresseurs – Autres immunosuppresseurs, code ATC : L04AX01

Mécanisme d'action

L'azathioprine est un promédicament de la 6-mercaptopurine (6-MP). La 6-MP est inactive mais agit comme antagoniste de la purine et requiert une capture cellulaire et un anabolisme intracellulaire des nucléotides de thioguanine (NTG) pour l'immunosuppression. Les NTG et d'autres métabolites (par ex., les 6-méthyl-mercaptopurine ribonucléotides) inhibent *de novo* la synthèse de la purine et les interconversions des nucléotides puriques. Les NTG sont également intégrés dans les acides nucléiques et cela contribue aux effets immunosuppresseurs du médicament. D'autres mécanismes éventuels de l'azathioprine comprennent l'inhibition de différents stades de la synthèse des acides nucléiques.

L'activité du fragment de méthyl-nitroimidazole, métabolite de l'azathioprine, mais non de la 6-MP, n'est pas clairement établie. Cependant, dans plusieurs systèmes, il semble modifier l'activité de l'azathioprine par rapport à celle de la 6-MP.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La résorption de l'azathioprine est incomplète et variable. La biodisponibilité absolue moyenne (plage) de la 6-MP après administration de 50 mg d'azathioprine est de 47 % (27-80 %). Le niveau de résorption de l'azathioprine est similaire dans le tractus gastro-intestinal, y compris l'estomac, le jéjunum et le caecum. Cependant, le niveau de résorption de la 6-MP, après administration d'azathioprine, est variable et diffère entre les sites de résorption ; le niveau de résorption le plus important se trouve dans le jéjunum, puis dans l'estomac et le caecum.

Bien qu'aucune étude sur les effets de la nourriture n'ait été réalisée avec l'azathioprine, des études pharmacocinétiques avec la 6-MP ont été conduites et sont pertinentes pour l'azathioprine. La biodisponibilité relative moyenne de la 6-MP était environ 26 % plus basse après administration de nourriture et de lait qu'après une nuit de jeun. La 6-MP n'est pas stable dans le lait en raison de la présence de xanthine-oxydase (dégradation de 30 % dans les 30 minutes) (voir Propriétés pharmacocinétiques : Métabolisme). L'azathioprine doit être administrée au moins 1 heure avant d'ingérer de la nourriture ou du lait ou 3 heures après (voir rubrique 4.2).

Distribution

Le volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{dss}) de l'azathioprine n'est pas connu. Le V_{dss} apparent moyen (\pm ET) de la 6-MP est de 0,9 (\pm 0,8) l/kg, bien que cette valeur puisse être sous-estimée car la 6-MP est éliminée dans le corps, et pas seulement dans le foie.

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

Après administration orale de 6-MP, les concentrations en 6-MP dans le liquide céphalorachidien (LCR) sont faibles, voire négligeables.

La distribution de l'azathioprine n'est pas tout à fait élucidée.

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 30% tant pour l'azathioprine que pour la 6-mercaptopurine qui sont toutes deux dialysables. L'azathioprine et ses métabolites traversent la barrière placentaire.

Biotransformation

L'azathioprine est rapidement scindée *in vivo* par la glutathion-S-transférase en 6-MP et en un dérivé méthyl-nitro-imidazole. La 6-MP traverse facilement les membranes cellulaires et est largement métabolisée par de nombreuses voies successives en 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 de la 6-MP ou de ses métabolites en aval sont : l'enzyme polymorphe thiopurine S-méthyltransférase (TPMT) (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi - Surveillance du traitement et Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions - Aminosalicylates), xanthine oxydase (voir rubrique 4.5), inosine monophosphate déhydrogénase (IMPDH) (voir –rubrique 4.5), et hypoxanthine guanine phosphoribosyltransférase (HPRT). D'autres enzymes impliquées dans la formation des métabolites actifs et inactifs sont : la guanosine monophosphate synthétase (GMPS, qui forme les NTG) et l'inosine triphosphate pyrophosphatase (ITPase). L'azathioprine elle-même est également métabolisée par l'aldéhyde

oxydase afin de former de la 8-hydroxy-azathioprine, laquelle peut être active. Il existe également plusieurs métabolites inactifs formés dans d'autres voies.

Il existe des preuves selon lesquelles les polymorphismes des gènes codant pour les différents systèmes enzymatiques impliqués dans le métabolisme de l'azathioprine peuvent prédire des réactions indésirables au traitement par azathioprine.

Thiopurine S-méthyltransférase (TPMT)

L'activité de la TPMT est inversement liée à la concentration en nucléotides de thioguanine dérivés de la 6-MP des globules rouges, les concentrations élevées en nucléotides de thioguanine entraînant des réductions plus importantes des numérations leucocytaires et de neutrophiles. Les sujets présentant un déficit en TPMT développent des concentrations très élevées en nucléotides de thioguanine cytotoxiques.

Des tests génotypiques peuvent déterminer le modèle allélique d'un patient. Actuellement, 3 allèles (TPMT*2, TPMT*3A et TPMT*3C) représentent environ 95 % des individus présentant une activité réduite de la TPMT. Environ 0,3 % (1:300) des patients ont deux allèles non fonctionnels (homozygotes) du gène TPMT et présentent peu ou pas d'activité enzymatique détectable. Environ 10 % des patients ont un allèle TPMT non fonctionnel (hétérozygote) conduisant à une activité TPMT moyenne ou faible et 90 % des individus présentent une activité TPMT normale avec deux allèles fonctionnels. Il peut également y avoir un groupe d'environ 2 % présentant une activité TPMT très élevée. Les tests phénotypiques déterminent le niveau d'activité des nucléotides de thiopurine ou TPMT dans les globules rouges et peuvent également fournir des informations (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Variant NUDT15 R139C (NUDT15 c.415C>T)

Des études récentes révèlent une forte association entre le variant NUDT15 c.415C>T [p.Arg139Cys] de NUDT15 (également connu sous le nom de NUDT15 R139C [rs116855232]), considéré comme responsable d'une perte de fonction de l'enzyme NUDT15, et la toxicité associée aux thiopurines, notamment leucopénie et alopecie. 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. Le risque de toxicité des thiopurines est excessif chez les patients porteurs homozygotes du variant NUDT15 R139C par rapport aux patients homozygotes de type sauvage.

Chez les patients porteurs des variants NUDT15, une diminution des doses de thiopurine peut permettre de réduire le risque de toxicité. Par conséquent, une analyse génotypique visant à déterminer le génotype de NUDT15 doit être effectuée chez tous les patients, y compris les patients pédiatriques, avant l'instauration du traitement par thiopurine (voir rubrique 4.2). Il est conseillé au médecin prescripteur de déterminer si une réduction de dose est nécessaire, en fonction de la réponse du patient au traitement et de son profil génétique.

Les patients présentant des variants des enzymes NUDT15 et TPMT tolèrent nettement moins bien les thiopurines que ceux qui présentent des allèles à risque au niveau de l'un de ces deux gènes uniquement.

Le mécanisme précis de la toxicité associée aux thiopurines liée à NUDT15 n'est pas élucidé à ce jour.

Élimination

Après administration orale de 100 mg de ³⁵S-azathioprine, 50 % de la radioactivité ont été excrétés dans l'urine sur 24 heures et 12 % dans les fèces après 48 heures. Dans l'urine, le composé principal était le métabolite oxydé inactif, l'acide thiourique. Moins de 2 % étaient excrétés dans l'urine sous forme d'azathioprine ou de 6-MP. Chez des volontaires sains, l'azathioprine a un rapport d'extraction élevé avec une clairance totale supérieure à 3 l/min. Il

n'existe aucune donnée sur la clairance rénale ou la demi-vie de l'azathioprine. La clairance rénale de la 6-MP et sa demi-vie sont de 191 ml/min/m² et de 0,9 heure, respectivement.

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

Populations spéciales

Sujets âgés

Aucune étude spécifique n'a été réalisée auprès de sujets âgés (voir rubrique 4.2).

Enfants en surpoids

Dans une étude clinique américaine, 18 enfants (âgés de 3 à 14 ans) ont été divisés en deux groupes égaux : le groupe ayant un rapport poids sur taille supérieur au 75^e percentile et le groupe dont ce rapport est inférieur au 75^e percentile. Tous les enfants étaient sous traitement d'entretien par 6-MP et la posologie était calculée selon leur surface corporelle. L'ASC moyenne (0-∞) de la 6-MP dans le groupe ayant un rapport supérieur au 75^e percentile était 2,4 fois plus basse que celle du groupe ayant un rapport inférieur au 75^e percentile. Par conséquent, le traitement des enfants en surpoids peut nécessiter l'administration des posologies les plus élevées préconisées et une surveillance étroite de la réponse au traitement est recommandée (voir Posologie et mode d'administration).

Atteinte rénale

Aucune des études réalisées sur l'azathioprine n'a montré de différence au niveau des propriétés pharmacocinétiques de la 6-MP chez des patients urémiques par rapport à des patients ayant reçu une transplantation rénale. Comme l'on connaît peu les métabolites actifs de l'azathioprine dans l'atteinte rénale, la réduction de la posologie chez les patients en souffrant doit être envisagée (voir rubrique 4.2).

L'azathioprine et/ou ses métabolites sont éliminés par l'hémodialyse, environ 45 % des métabolites radioactifs étant éliminés pendant une dialyse de 8 heures.

Atteinte hépatique

Une étude réalisée sur l'azathioprine a été réalisée dans trois groupes de patients ayant reçu une transplantation rénale : les patients ne présentant pas de pathologie hépatique, ceux souffrant d'une atteinte hépatique mais pas de cirrhose et ceux souffrant d'une atteinte hépatique et d'une cirrhose. L'étude a démontré que l'exposition à la 6-mercaptopurine était 1,6 fois plus élevée chez les patients souffrant d'une atteinte hépatique mais pas de cirrhose et 6 fois plus élevée chez les patients souffrant d'une atteinte hépatique et d'une cirrhose, par rapport aux patients ne présentant pas de pathologie hépatique. Par conséquent, la réduction de la posologie chez les patients souffrant d'une atteinte hépatique doit être envisagée (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

Reprotoxicité

Les études effectuées chez les rates, souris et lapines gravides ayant reçu de l'azathioprine à des doses de 5 à 15 mg/kg/jour durant la période d'organogenèse ont fait apparaître des anomalies fœtales de degrés divers. Une dose de 10 mg/kg/jour a été clairement tératogène chez les lapins.

Mutagénicité

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

Carcinogénicité

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Imuran mitis 25mg comprimés pelliculés :

Lactose monohydraté
Amidon de maïs
Amidon pré-gélatinisé
Acide stéarique
Stéarate de magnésium

Pelliculage

Opadry Orange 06B230003

Imuran 50mg comprimés pelliculés :

Lactose monohydraté
Amidon de maïs
Amidon pré-gélatinisé
Acide stéarique
Stéarate de magnésium

Pelliculage

Hypromellose
Polyéthylèneglycol 400

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 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

Imuran mitis 25 mg comprimés pelliculés:

100 comprimés en plaquette prédécoupée unitaire (PVC/Aluminium)

Imuran 50 mg comprimés pelliculés:

100 comprimés en plaquette prédécoupée unitaire (PVC/Aluminium)

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Les comprimés d'azathioprine doivent être éliminés conformément aux obligations légales locales applicables à la destruction des substances dangereuses.

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

Aspen Pharma Trading Limited
3016 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irlande

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

	Belgique	Luxembourg
Imuran mitis 25 mg comprimés pelliculés:	BE151636	2008049749 Numéro national : 0168114
Imuran 50 mg comprimés pelliculés:	BE058177	2008049750 Numéro national : 0056443

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

Date de première autorisation:

	Belgique	Luxembourg
Imuran mitis 25 mg comprimés pelliculés:	10/07/1990	03/06/1991
Imuran 50 mg comprimés pelliculés:	01/01/1971	22/04/1971

Date de dernier renouvellement

Belgique	Luxembourg
24/03/2003	

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

11/2025

Date d'approbation de texte : 11/2025