

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}MYLAN-AZATHIOPRINE

(Comprimés d'azathioprine, USP)

Comprimé dosé à 50 mg

Agent immunosuppresseur

Mylan Pharmaceuticals ULC
85 Advance Road
Etobicoke (Ontario)
M8Z 2S6

Date de rédaction :
Le 18 décembre 2009

N° de contrôle : 132831

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	11
SURDOSAGE.....	12
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	13
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	16
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	16
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	16
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	17
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	17
ESSAIS CLINIQUES.....	18
TOXICOLOGIE.....	18
RÉFÉRENCES.....	22
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	24

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

MYLAN-AZATHIOPRINE

Comprimé d'azathioprine, USP
Comprimé dosé à 50 mg

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
comprimé	comprimé à 50 mg	<i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Allogreffe rénale

MYLAN-AZATHIOPRINE (azathioprine) est indiqué comme traitement d'appoint pour prévenir le rejet de l'allogreffe rénale.

Polyarthrite rhumatoïde

MYLAN-AZATHIOPRINE est indiqué seulement chez les adultes qui répondent aux critères de polyarthrite rhumatoïde définie ou classique de l'American Rheumatism Association. MYLAN-AZATHIOPRINE ne doit être administré qu'aux patients atteints d'une maladie érosive, active et sévère qui ne répond pas au traitement traditionnel comme le repos, l'acide acétylsalicylique ou d'autres agents non stéroïdiens ou des antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM).

Gériatrie (> 65 ans) :

On ne dispose d'aucune donnée chez ce groupe de patients.

Pédiatrie (< 18 ans) :

On ne dispose d'aucune donnée chez ce groupe de patients.

CONTRE-INDICATIONS

- MYLAN-AZATHIOPRINE (azathioprine) ne doit pas être employé chez des patients ayant des antécédents d'hypersensibilité au médicament.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

- **MYLAN-AZATHIOPRINE est mutagène et cancérigène et il peut augmenter les risques de néoplasie chez le patient, en particulier les lymphomes et le cancer de la peau (voir la section *Carcinogenèse et mutagenèse*).**
- **Une leucopénie et/ou une thrombopénie sévère pourraient se déclarer chez les patients traités à MYLAN-AZATHIOPRINE (voir la section *Hématologique*).**
- **Susceptibilité accrue aux infections (voir la section *Mises en garde et précautions*).**
- **MYLAN-AZATHIOPRINE peut porter atteinte au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte (voir la section *Femmes enceintes*).**
- **Grefe**
Seuls des médecins expérimentés dans l'administration d'immunosuppresseurs et la prise en charge des greffes d'organes devraient prescrire MYLAN-AZATHIOPRINE (azathioprine). Les patients doivent recevoir leur médicament dans un établissement médical doté de ressources humaines et matérielles, y compris les laboratoires, adéquates pour l'administration d'un tel traitement. Le médecin responsable du traitement d'entretien doit posséder toute l'information requise pour assurer le suivi du patient.
- **Polyarthrite rhumatoïde**
La surveillance étroite des patients traités à MYLAN-AZATHIOPRINE s'impose. MYLAN-AZATHIOPRINE ne doit être prescrit pour traiter la polyarthrite rhumatoïde que par des médecins expérimentés dans les traitements immunosuppresseurs.

Généralités

La posologie qui sera tolérée ou efficace varie d'un sujet à l'autre. Il faut donc prendre les précautions nécessaires afin d'obtenir l'effet thérapeutique optimal, tout en réduisant les effets toxiques. Il faut être à l'affût des signes avant-coureurs d'hypoplasie médullaire pouvant provoquer une leucopénie et, éventuellement, une thrombopénie et des saignements. Comme ce médicament peut avoir une action

différée, il est important d'en interrompre temporairement l'administration dès les premiers signes de baisse anormale du nombre de leucocytes ou d'hypoplasie médullaire. Il faut se rappeler que, dans les cas d'atteinte rénale, l'élimination du médicament peut être plus lente et l'effet cumulatif, plus grand; il convient alors de réduire la dose. Il est recommandé d'interrompre le traitement si des signes d'hépatite toxique ou de stase biliaire se manifestent.

Un bilan azoté négatif persistant a été observé chez certains patients prenant de l'azathioprine de façon continue; dans ces cas, une réduction de la dose s'est révélée efficace pour corriger la situation.

L'emploi combiné de MYLAN-AZATHIOPRINE et d'un ARMM n'a pas fait l'objet d'études visant à déterminer si une telle association présente des bienfaits additionnels ou des effets indésirables imprévus. Cet emploi de MYLAN-AZATHIOPRINE n'est donc pas recommandé.

Carcinogenèse et mutagenèse

Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant déjà reçu des agents alkylants (cyclophosphamide, chlorambucil, melphalan ou autres) peuvent présenter un risque indu de néoplasie s'ils sont traités à MYLAN-AZATHIOPRINE.

MYLAN-AZATHIOPRINE est mutagène chez l'animal et chez l'humain, cancérigène chez l'animal et il peut augmenter le risque de néoplasie chez le patient. Les patients recevant des immunosuppresseurs, particulièrement les receveurs de greffe sous traitement énergique, courent un plus grand risque de développer des lymphomes non hodgkiniens et d'autres affections malignes, surtout un cancer de la peau (avec ou sans mélanome), des sarcomes (de Kaposi ou non), un cancer localisé du col de l'utérus, un réticulosarcome ou une tumeur lymphomateuse. Le risque semble lié à l'intensité et à la durée du traitement immunosuppresseur plutôt qu'à l'emploi d'un agent particulier. On a observé que la réduction ou l'arrêt du traitement immunosuppresseur pouvait être associé à une régression partielle ou complète des lymphomes non hodgkiniens et des sarcomes de Kaposi. Le degré d'immunosuppression est déterminé non seulement par le traitement immunosuppresseur, mais aussi par certains autres facteurs propres au patient. Le nombre d'immunosuppresseurs administrés n'augmente pas nécessairement le risque de lymphomes. Toutefois, le patient qui prend plusieurs immunosuppresseurs à la fois est susceptible d'être immunodéprimé à l'excès; on doit donc maintenir la posologie des immunosuppresseurs à la dose efficace la plus faible possible.

Comme toujours chez les patients qui présentent 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 appliquer un écran solaire à facteur de protection élevé. Il existe de la documentation sur le risque de néoplasie spontanée dans les cas de polyarthrite rhumatoïde et sur les affections néoplasiques consécutives à un traitement immunosuppresseur contre d'autres maladies auto-immunes. Le risque précis de néoplasie que présente MYLAN-AZATHIOPRINE n'a pas pu être bien défini. Le risque accru de lymphoma non hodgkinien chez les patients immunodéprimés qui souffrent de polyarthrite rhumatoïde, comparativement à la population en général, semble à tout le moins en partie lié à la maladie elle-même. Cependant, une leucémie aiguë myéloïde ainsi que des tumeurs solides ont été signalées chez des patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde traités par l'azathioprine. Des données sur les cas de néoplasie chez les patients traités à MYLAN-AZATHIOPRINE sont présentées dans la section EFFETS INDÉSIRABLES.

Gastro-intestinal

On a signalé une réaction d'hypersensibilité gastro-intestinale caractérisée par des nausées et des vomissements sévères. Ces symptômes peuvent aussi être accompagnés de diarrhée, d'éruptions cutanées, de fièvre, de malaise, de myalgies, d'une augmentation des enzymes hépatiques, de vascularite, d'un dysfonctionnement hépatique, de cholestase et, à l'occasion, d'hypotension. Des symptômes de toxicité gastro-intestinale peuvent souvent se manifester dans les premières semaines du traitement à MYLAN-AZATHIOPRINE. Ces symptômes sont toutefois réversibles dès l'interruption du médicament. Cette réaction peut réapparaître dans les heures qui suivent l'administration subséquente d'une seule dose de MYLAN-AZATHIOPRINE.

Hématologique

Une leucopénie et/ou une thrombopénie sévères, de même qu'une anémie macrocytaire et une hypoplasie médullaire sévère, pourraient se déclarer chez les patients traités à MYLAN-AZATHIOPRINE (azathioprine). La toxicité sanguine est fonction de la dose et peut se révéler plus sévère chez les patients qui ont reçu une allogreffe rénale et qui présentent des signes de rejet. Les patients traités à MYLAN-AZATHIOPRINE devraient subir une formule sanguine complète, y compris des numérations plaquettaires, toutes les semaines durant le premier mois de traitement, deux fois par mois durant les deuxième et troisième mois, puis une fois par mois, ou plus souvent s'il est nécessaire de modifier la posologie ou d'autres aspects du traitement. On peut observer une diminution tardive de l'hémogramme. Il peut également être nécessaire de diminuer rapidement la posologie ou d'interrompre temporairement le traitement en présence de chute rapide ou de baisse persistante de la numération leucocytaire ou de tout autre signe d'hypoplasie médullaire. Comme il n'y a pas de corrélation entre la leucopénie et l'effet thérapeutique, on ne doit pas augmenter la dose dans le but d'abaisser le nombre de leucocytes.

Des sujets présentant un déficit héréditaire en enzyme thiopurine méthyltransférase (TPMT) peuvent accuser une sensibilité excessive à l'effet myélosuppresseur de l'azathioprine et, par conséquent, une myélodépression rapide après l'instauration du traitement à MYLAN-AZATHIOPRINE (azathioprine). Une telle manifestation pourrait être aggravée par l'administration concomitante de médicaments qui inhibent la TPMT, comme l'olsalazine, la mésalazine ou la sulfasalazine. En outre, un lien possible entre l'activité réduite de la TPMT et les leucémies et myélodysplasies secondaires a été signalé chez des personnes ayant reçu la 6-mercaptopurine (le métabolite actif de l'azathioprine) en association avec d'autres agents cytotoxiques. Certains laboratoires offrent des épreuves pouvant déceler un déficit en enzyme TPMT, bien que ces épreuves n'aient pas démontré qu'elles pouvaient identifier tous les patients à risque de toxicité sévère. Par conséquent, une surveillance étroite des numérations sanguines s'impose.

Immunitaire

Les patients qui suivent un traitement à MYLAN-AZATHIOPRINE, administré seul ou en association avec d'autres immunosuppresseurs, en particulier les corticostéroïdes, présentent une sensibilité accrue aux infections (par ex., les infections fongiques, virales et bactériennes), y compris les infections sévères ou atypiques par le virus varicelle-zona et d'autres agents infectieux (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). Les infections fongiques, virales, bactériennes et celles causées par des protozoaires peuvent être mortelles et doivent donc être traitées énergiquement. Une réduction de la dose d'azathioprine et/ou le recours à d'autres médicaments doivent être envisagés. L'infection par le virus varicelle-zona (VZV; varicelle et zona) peut devenir sévère au cours de l'administration d'immunosuppresseurs. La prudence est de rigueur, particulièrement à l'égard de ce qui suit :

Avant d'instaurer un traitement par un immunosuppresseur, le médecin prescripteur doit vérifier si le patient a des antécédents de VVZ. Des épreuves sérologiques peuvent être utiles pour déterminer une exposition antérieure au virus. Les patients qui n'ont pas d'antécédents d'exposition au virus doivent éviter d'entrer en contact avec des personnes atteintes de varicelle ou de zona. Si le patient est exposé au VVZ, des mesures particulières doivent absolument être prises pour éviter la constitution d'un cas de varicelle ou de zona. On pourrait envisager une immunisation passive par l'immunoglobuline varicelle-zona (IGVZ).

Si le patient est infecté par le VVZ, des mesures appropriées doivent être prises pouvant inclure un traitement antiviral et des soins de soutien.

Fonction sexuelle/reproduction

Une diminution temporaire de la spermatogenèse ainsi qu'une réduction de la viabilité et du nombre de spermatozoïdes ont été rapportées chez des souris qui recevaient MYLAN-AZATHIOPRINE à des doses correspondant à 10 fois la dose thérapeutique chez l'humain. Le pourcentage d'accouplements fertiles a été plus faible chez les animaux ayant reçu 5 mg/kg.

Populations particulières

Femmes enceintes : Comme aucun essai adéquat et bien contrôlé n'a été effectué chez la femme enceinte, MYLAN-AZATHIOPRINE ne doit pas être administré aux femmes enceintes ou susceptibles de le devenir sans que les risques et les avantages du traitement n'aient été soigneusement évalués.

MYLAN-AZATHIOPRINE peut porter atteinte au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte.

MYLAN-AZATHIOPRINE ne doit donc pas être administré aux femmes enceintes ou susceptibles de le devenir sans que les risques et les avantages du traitement n'aient été préalablement évalués. Dans la mesure du possible, on doit éviter d'administrer MYLAN-AZATHIOPRINE pendant la grossesse. Si ce médicament est administré pendant la grossesse ou si la patiente devient enceinte pendant la prise de ce médicament, cette dernière doit être prévenue des risques possibles pour le fœtus. Il convient de prévenir les femmes en âge de procréer de ne pas devenir enceintes.

Des cas de naissance prématurée et de faible poids à la naissance ont été signalés suite à une exposition de la mère à l'azathioprine et plus particulièrement à une association d'azathioprine et de corticostéroïdes. On a aussi fait état de cas d'avortement spontané en lien avec une exposition de la mère ou du père à l'azathioprine. MYLAN-AZATHIOPRINE s'est révélé tératogène chez les lapines et chez les souris à des doses équivalentes à celles administrées chez l'humain (5 mg/kg/jour). Les anomalies observées comprenaient des malformations du squelette et des organes.

Une leucopénie et/ou une thrombopénie ont été signalées chez une certaine proportion de nouveau-nés dont les mères avaient pris de l'azathioprine tout au long de leur grossesse. Il est donc recommandé de surveiller de près les paramètres hématologiques des femmes enceintes.

Une immunité limitée ainsi que d'autres anomalies ont été relevées chez quelques nourrissons nés de mères ayant reçu une greffe du rein, traitées à MYLAN-AZATHIOPRINE. Dans l'anamnèse

détaillée d'un nourrisson né d'une mère ayant reçu 150 mg d'azathioprine et 30 mg de prednisone tous les jours de sa grossesse, les anomalies suivantes ont été observées : lymphopénie, diminution de la concentration sérique des immunoglobulines IgG et IgM, infection à cytomégalovirus et diminution de la silhouette du thymus. Dix semaines plus tard, la plupart de ces anomalies avaient disparu. Une pancytopenie et un déficit immunitaire sévère ont été signalés chez un prématuré dont la mère prenait 125 mg d'azathioprine et 12,5 mg de prednisone par jour. Deux rapports ont été publiés sur des anomalies physiques observées. Dans une étude, on décrit le cas d'un nourrisson porteur d'une polydactylie du pouce dont la mère avait pris, pendant sa grossesse, de l'azathioprine à raison de 200 mg/jour et de la prednisone à raison de 20 mg tous les 2 jours. Dans l'autre étude, on fait mention d'un nourrisson présentant à sa naissance une myéломéningocèle importante dans la région lombaire supérieure, une dislocation bilatérale des hanches ainsi que des pieds bots varus équins. Le père était soumis à un traitement prolongé à l'azathioprine.

Femmes qui allaitent : L'administration de MYLAN-AZATHIOPRINE chez les femmes qui allaitent n'est pas recommandée. L'azathioprine ou ses métabolites passent, à de faibles concentrations, dans le placenta et dans le lait maternel. À cause du potentiel oncogène connu de l'azathioprine, on doit décider s'il faut interrompre l'allaitement ou la prise du médicament en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de l'azathioprine n'ont pas été établies chez l'enfant. MYLAN-AZATHIOPRINE ne doit pas être administré à des enfants pour traiter la polyarthrite rhumatoïde.

Gériatrie (> 65 ans) : L'innocuité et l'efficacité de l'azathioprine n'ont pas été déterminées chez les personnes âgées.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les principaux effets toxiques graves que MYLAN-AZATHIOPRINE (azathioprine) peut entraîner sont hématologiques et gastro-intestinaux. Les risques de surinfection et de néoplasie sont également importants (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). La fréquence et la gravité des effets indésirables dépendent de la dose et de la durée du traitement à MYLAN-AZATHIOPRINE ainsi que de la maladie sous-jacente ou des traitements concomitants. La fréquence des cas de toxicité sanguine et de néoplasie relevée dans des groupes de receveurs d'allogreffe rénale est significativement supérieure à celle observée lors des essais effectués avec MYLAN-AZATHIOPRINE dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Les fréquences relatives observées au cours des essais cliniques sont résumées ci-dessous :

Toxicité	Allogreffe rénale	Polyarthrite rhumatoïde
Leucopénie (quel que soit le degré)	> 50 %	28 %
< 2 500/mm ³	16 %	5,3 %
Infections	20 %	< 1 %
Néoplasie		*
Lymphome	0,5 %	
Autres	2,8 %	

* Les données sur la fréquence et le risque de néoplasie chez les personnes atteintes de polyarthrite rhumatoïde et traitées par l'azathioprine sont limitées. La fréquence des affections lymphoprolifératives semble être significativement plus élevée chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde que dans la population en général. À la fin d'un essai, la fréquence des affections lymphoprolifératives chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant reçu des doses d'azathioprine plus élevées que celles recommandées (5 mg/kg/jour) a été de 1,8 cas par 1 000 patients-années de suivi comparativement à 0,8 cas par 1 000 patients-années de suivi chez ceux qui n'avaient pas pris d'azathioprine. Toutefois, il n'est pas possible de déterminer dans quelle proportion l'augmentation du risque est attribuable à la dose d'azathioprine ou à d'autres traitements (par ex. les agents alkylants) administrés aux patients déjà traités par l'azathioprine.

Hématologique

La leucopénie et/ou la thrombopénie, et rarement l'agranulocytose, la pancytopénie et l'anémie aplasique, sont fonction de la dose administrée; elles peuvent se manifester tardivement pendant le traitement à MYLAN-AZATHIOPRINE. Une réduction de la dose ou l'interruption temporaire du traitement permet de faire disparaître ces effets toxiques. Ces effets indésirables surviennent notamment chez les patients sujets à la myélotoxicité, par exemple les sujets présentant un déficit en enzyme TPMT (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS) ou une insuffisance rénale ou hépatique, ou encore chez les sujets qui n'ont pas diminué la dose de MYLAN-AZATHIOPRINE lors de la prise concomitante d'allopurinol (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Une infection peut être la manifestation secondaire d'une hypoplasie médullaire ou d'une leucopénie, mais la fréquence de telles infections est de 30 à 60 fois plus élevée chez les patients qui ont reçu une allogreffe rénale que chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Une anémie macrocytaire et/ou des saignements ont été rapportés chez des patients traités à MYLAN-AZATHIOPRINE.

Gastro-intestinal

Des nausées et des vomissements peuvent survenir au cours des premiers mois du traitement à MYLAN-AZATHIOPRINE; leur fréquence a été d'environ 12 % dans un groupe de 676 patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde. La fréquence des troubles gastriques peut souvent être réduite par l'administration du médicament en doses fractionnées et/ou après les repas. Toutefois, chez certains patients, les nausées et les vomissements peuvent être sévères et s'accompagner de symptômes tels que diarrhée, fièvre, malaise, vascularite, dysfonctionnement hépatique, cholestase et myalgies (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Des vomissements accompagnés de douleurs abdominales peuvent se produire, rarement, en présence de pancréatite secondaire à une hypersensibilité.

Infections et infestations

Les infections (virales, fongiques et bactériennes) surviennent très fréquemment chez les receveurs de greffe sous azathioprine en association avec d'autres immunosuppresseurs et peu fréquemment dans les autres populations de patients (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Hépatique

Une toxicité hépatique se manifestant par une augmentation des concentrations sériques de la phosphatase alcaline, de la bilirubine et/ou des transaminases peut se produire pendant un traitement comprenant des thiopurines, y compris MYLAN-AZATHIOPRINE et PURINETHOL[®] (6-mercaptopurine). On sait que l'hépatite toxique avec stase biliaire se manifeste chez les greffés. L'hépatotoxicité est peu fréquente chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde traités à MYLAN-AZATHIOPRINE (moins de 1 %). L'hépatotoxicité consécutive à la transplantation se produit le plus souvent moins de 6 mois après l'intervention et elle est, en règle générale, réversible après l'interruption du traitement à MYLAN-AZATHIOPRINE. Une atteinte hépatique rare mais menaçant le pronostic vital, associée à l'administration prolongée d'azathioprine, s'est manifestée surtout chez des greffés et chez un patient traité à MYLAN-AZATHIOPRINE pour une uvéite totale. Les examens histologiques ont fait état de dilatation sinusoidale, de péliose hépatique, de maladie veino-occlusive et d'hyperplasie nodulaire régénérative. L'évaluation périodique des transaminases sériques, de la phosphatase alcaline et de la bilirubine est indiquée pour le dépistage précoce de l'hépatotoxicité. Si l'état clinique laisse entrevoir la possibilité d'une maladie veino-occlusive du foie, on doit interrompre le traitement à MYLAN-AZATHIOPRINE de façon définitive. Dans certains cas, le retrait de l'azathioprine a entraîné une amélioration temporaire ou permanente des paramètres histologiques du foie et des symptômes.

Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques (< 1 %)

D'autres effets indésirables peu fréquents ont été signalés, notamment des éruptions cutanées, de l'alopecie, de la fièvre, des arthralgies, de la diarrhée, de la stéatorrhée, un bilan azoté négatif et une pneumonite interstitielle réversible.

On a fait état de rares cas de néoplasmes, y compris des lymphomes non hodgkiniens, des cas de cancer de la peau (avec ou sans mélanome), des sarcomes (de Kaposi ou non), des cas de cancer localisé du col de l'utérus, de leucémie aiguë myéloïde et de myélodysplasie (certains associés à des aberrations chromosomiques).

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

De très rares cas de syndrome de Stevens-Johnson et d'épidermolyse bulleuse toxique ont été signalés après la commercialisation du produit.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Interactions médicament-médicament

Allopurinol : La principale voie de dégradation de MYLAN-AZATHIOPRINE est inhibée par l'allopurinol. Chez des patients qui reçoivent MYLAN-AZATHIOPRINE, l'administration concomitante de ZYLOPRIM[®] (allopurinol) commande une réduction de la dose d'azathioprine à 1/3-1/4 environ de la dose habituelle. Les ajustements subséquents des doses de MYLAN-AZATHIOPRINE doivent être fonction de la réponse thérapeutique et des effets toxiques, le cas échéant.

Autres agents affectant la myélopoïèse : Les médicaments susceptibles d'affecter la formation des leucocytes, tels que le co-trimoxazole, peuvent entraîner une leucopénie excessive, en particulier chez les greffés du rein.

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine : L'administration d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine pour maîtriser l'hypertension chez des patients traités par l'azathioprine a provoqué, selon certains rapports, une anémie et une leucopénie sévère.

Warfarine : MYLAN-AZATHIOPRINE peut inhiber l'effet anticoagulant de la warfarine.

Myorelaxants non dépolarisants : Des données cliniques montrent que MYLAN-AZATHIOPRINE annule les effets des myorelaxants non dépolarisants, comme le curare, la d-tubocurarine et le pancuronium. Des données expérimentales confirment que l'azathioprine abolit le blocage neuromusculaire produit par la d-tubocurarine et démontrent que l'azathioprine potentialise le blocage neuromusculaire causé par la succinylcholine.

Étant donné qu'il existe des données probantes *in vitro* selon lesquelles les dérivés de l'acide aminosalicyle (olsalazine, mésalazine ou sulfasalazine, p. ex.) inhibent la TPMT, ces médicaments doivent être administrés avec prudence aux patients qui reçoivent un traitement concomitant par l'azathioprine (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Posologie recommandée et modification posologique

Allogreffe rénale

La dose de MYLAN-AZATHIOPRINE (azathioprine) nécessaire pour prévenir le rejet et réduire la toxicité au minimum varie d'un patient à l'autre; il faut donc agir avec précaution. La dose initiale est habituellement de 3 à 5 mg/kg/jour, le traitement étant instauré au moment de la greffe. MYLAN-AZATHIOPRINE est ordinairement administré en une seule dose quotidienne le jour même de la greffe, et, dans une minorité de cas, un à trois jours avant l'intervention. Souvent, le traitement à MYLAN-AZATHIOPRINE commence par l'administration par voie intraveineuse du sel sodique, puis il est poursuivi avec les comprimés (à la même dose) après la période post-opératoire. L'administration par voie intraveineuse du sel sodique est indiquée seulement chez les patients qui ne peuvent tolérer les médicaments par voie orale. Il est généralement possible de réduire la dose jusqu'à une dose d'entretien

de 1 à 3 mg/kg/jour. Les signes de rejet ne sont pas une raison suffisante pour augmenter la dose de MYLAN-AZATHIOPRINE jusqu'à des niveaux toxiques. Il peut s'avérer nécessaire d'arrêter le traitement en présence d'une toxicité sanguine sévère ou de tout autre type de toxicité, même si cette mesure peut entraîner le rejet de l'allogreffe.

Polyarthrite rhumatoïde

MYLAN-AZATHIOPRINE est habituellement administré quotidiennement. La dose initiale doit être d'environ 1,0 mg/kg (50 à 100 mg), administrée en une seule prise ou en deux prises par jour. La dose peut être augmentée après 6 à 8 semaines de traitement, puis à intervalles de 4 semaines s'il n'y a aucun signe de toxicité grave et si la réponse initiale n'est pas satisfaisante. Les augmentations doivent se faire par paliers de 0,5 mg/kg/jour, jusqu'à un maximum de 2,5 mg/kg/jour. La réponse thérapeutique se manifeste après plusieurs semaines de traitement, ordinairement de 6 à 8 semaines; un essai adéquat devrait donc comporter au moins 12 semaines. Les patients dont l'état ne s'est pas amélioré après 12 semaines peuvent être considérés comme réfractaires au traitement.

MYLAN-AZATHIOPRINE peut être administré à long terme aux patients qui présentent une réponse clinique, mais à la condition de les surveiller étroitement; on doit aussi tenter de diminuer graduellement la posologie afin de réduire le risque de toxicité. La dose d'entretien doit être maintenue au niveau efficace le plus bas et la dose peut être diminuée de 0,5 mg/kg, ou d'environ 25 mg/jour toutes les quatre semaines; le traitement concomitant reste constant. La durée optimale du traitement d'entretien à MYLAN-AZATHIOPRINE n'a pas encore été déterminée. Il peut être interrompu brusquement, mais des effets différés peuvent survenir.

Pendant le traitement à MYLAN-AZATHIOPRINE, le repos, la physiothérapie et les salicylés doivent être maintenus, mais la dose de corticostéroïdes peut être diminuée.

Utilisation dans les cas de dysfonctionnement rénal

Les patients présentant une oligurie relative, notamment ceux qui souffrent de nécrose tubulaire durant la période suivant immédiatement la greffe d'un rein de cadavre, peuvent présenter un retard dans la clairance de MYLAN-AZATHIOPRINE ou de ses métabolites ou se montrer particulièrement sensibles à ce médicament et reçoivent généralement des doses plus faibles.

SURDOSAGE

Si vous soupçonnez une surdose médicamenteuse, communiquez avec votre Centre anti-poison régional.

Les premiers symptômes qui se manifestent en présence de surdosage sont les nausées et les vomissements, suivis de leucopénie, de thrombopénie, de nécrose hépatique et d'anorexie.

Pour traiter le surdosage, effectuer un lavage gastrique et administrer des liquides. Des transfusions sanguines peuvent se révéler nécessaires en raison de la suppression de la prolifération granulocytaire.

MYLAN-AZATHIOPRINE (azathioprine) se lie aux protéines sériques dans une proportion d'environ 30 %, mais 45 % est éliminée pendant une hémodialyse de 8 heures. Un seul cas de surdosage a été rapporté chez un receveur d'allogreffe rénale qui avait ingéré une seule dose de

MYLAN-AZATHIOPRINE de 7 500 mg. Les réactions toxiques immédiates ont été les nausées, les vomissements et la diarrhée suivis d'une leucopénie légère et d'anomalies peu prononcées de la fonction hépatique. La numération leucocytaire et les valeurs de l'AST et de la bilirubine sont revenues à la normale six jours après l'ingestion de la dose excessive.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Survie de l'allogreffe

Bien que l'azathioprine soit fort utile pour inhiber le rejet de l'allogreffe rénale, son mode d'action n'est pas clairement établi. Ce médicament élimine les hypersensibilités à médiation cellulaire et modifie de diverses façons la formation des anticorps. La suppression des effets des lymphocytes T, y compris l'inhibition de l'effet suppressif des lymphocytes T, dépend du temps écoulé entre la stimulation antigénique ou la prise de greffe. Cet agent a peu d'effet sur les rejets de greffe déjà amorcés et sur les réponses secondaires.

Il est difficile d'associer précisément à l'immunosuppression provoquée par l'azathioprine la modification des réponses immunitaires ou des fonctions immunologiques particulières observée chez les greffés. Ces patients répondent mal aux vaccins, ont un petit nombre de lymphocytes T et leurs globules sanguins périphériques phagocytent de façon anormale; toutefois leurs réactions aux agents mitogènes, leurs concentrations d'immunoglobulines sériques et leur réponse anticorps secondaire sont habituellement normales.

Réponse immuno-inflammatoire

L'azathioprine fait disparaître les manifestations pathologiques ainsi que le processus morbide sous-jacent chez les modèles animaux d'affection auto-immune. À titre d'exemple, l'azathioprine réduit la gravité de l'arthrite provoquée par un adjuvant.

Les mécanismes par lesquels l'azathioprine agit sur les affections auto-immunes ne sont pas connus. L'azathioprine est immunosuppressive, l'hypersensibilité retardée et la cytotoxicité cellulaire étant supprimées dans une plus large mesure que la production des anticorps. Chez le modèle d'arthrite provoqué par un adjuvant chez le rat, l'azathioprine a entravé l'hyperplasie des ganglions lymphatiques qui précède l'apparition des signes de la maladie. Les effets thérapeutiques et immunosuppressifs chez les modèles animaux sont proportionnels à la dose. L'azathioprine est considérée comme un médicament à action lente et ses effets peuvent persister après l'interruption du traitement.

Pharmacodynamie

Comme Schwartz et ses collaborateurs ont observé que la mercaptopurine inhibait la réponse immunitaire chez le lapin ayant reçu des injections de sérum-albumine bovine, la vérification des effets de l'azathioprine sur la formation des anticorps s'imposait. L'azathioprine inhibe mieux que la mercaptopurine (d'après les titres d'hémagglutinine) la formation des anticorps anti-érythrocyte de mouton chez la souris. La réponse immunitaire n'a été inhibée par la mercaptopurine qu'à la dose maximale tolérée, soit 75 mg/kg, alors qu'elle l'a été par l'azathioprine à la dose de 25 mg/kg, valeur inférieure à la dose maximale tolérée (60 mg/kg) dans le protocole expérimental utilisé (injection intrapéritonéale durant quatre jours consécutifs, commençant au moment de la stimulation antigénique). Les effets anti-immunitaires de l'azathioprine ne sont donc pas entièrement dus à la mercaptopurine provenant de la division *in vivo* de l'azathioprine.

La réaction avec les composés à groupement sulfhydryle serait un autre facteur qui pourrait expliquer en partie l'activité anti-immunitaire de l'azathioprine. En effet, l'administration simultanée de MYLERAN[®] (le busulfan est un composé reconnu pour réagir avec les groupements sulfhydryles tissulaires) a provoqué la potentialisation de l'effet anti-immunitaire de l'azathioprine. Autrement dit, l'association d'azathioprine (10 mg/kg) et de busulfan (30 mg/kg) a inhibé de façon marquée la réponse immunitaire. La dose minimale efficace de l'azathioprine administrée seule est de 25 mg/kg; le busulfan est inefficace à la dose maximale tolérée, soit 40 mg/kg, et l'association de mercaptopurine (25 mg/kg) et de busulfan (25 mg/kg) est, elle aussi, inefficace.

Métabolisme

L'azathioprine administrée par voie orale est bien absorbée. Une à deux heures après l'administration orale d'azathioprine marquée au ³⁵S, la radioactivité sérique atteint son maximum, puis elle décroît, sa demi-vie étant de 5 heures. Il ne s'agit pas ici d'une évaluation de la demi-vie de l'azathioprine, mais de celle de tous ses métabolites marqués au ³⁵S. Étant donné que le médicament est fortement métabolisé, seule une fraction de la radioactivité appartient à l'azathioprine. Les concentrations sanguines d'azathioprine et de son dérivé, la mercaptopurine, obtenues après la prise de doses habituelles, sont faibles (< 1 µg/mL). Ces valeurs sont peu utiles dans l'appréciation du traitement, car l'importance et la durée des effets sont fonction des taux tissulaires et non plasmatiques du nucléotide thiopurique. L'azathioprine et la mercaptopurine se lient modérément aux protéines sériques (30 %) et sont partiellement dialysables.

L'azathioprine se transforme *in vivo* en mercaptopurine. Ces deux composés sont rapidement éliminés du sang : ils sont oxydés ou méthylés dans les érythrocytes et dans le foie; aucune trace de ces produits n'est décelable dans l'urine après huit heures. La transformation en acide 6-thio-urique inactif sous l'effet de la xanthine oxydase constitue une importante voie de dégradation; l'inhibition de cette voie chez les patients traités à ZYLOPRIM[®] (allopurinol) explique la nécessité de modifier la dose de l'azathioprine dans ces cas (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). La proportion de métabolites diffère selon les patients, ce qui expliquerait l'importance et la durée variables des effets du médicament. La clairance rénale n'est probablement pas d'une grande utilité pour prévoir l'efficacité et la toxicité du médicament; néanmoins, dans les cas d'atteinte rénale, la dose est habituellement réduite.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

MYLAN-AZATHIOPRINE en comprimé doit être conservé à une température comprise entre 15 et 30 °C dans un contenant hermétique, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Les comprimés et les flacons intacts doivent être retournés au fabricant pour être détruits. Des précautions appropriées s'imposent pour emballer ces produits en vue de leur transport. Toute matière étant entrée en contact avec des médicaments cytotoxiques doit être isolée et incinérée à 1 000 °C ou plus. Les contenants fermés hermétiquement peuvent exploser.

Le personnel habituellement affecté à la préparation et à la manipulation d'agents cytotoxiques doit subir des analyses sanguines deux fois par année.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

MYLAN-AZATHIOPRINE (azathioprine) en comprimé dosé à 50 mg est de couleur jaune pâle, en forme de capsule, biconvexe, portant le code « AE 50 » marqué en relief d'un côté et une rainure de l'autre.

MYLAN-AZATHIOPRINE en comprimé est disponible en flacon et en contenant de type *securitainer* de 100 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

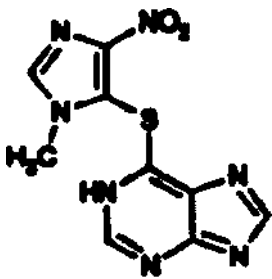
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Azathioprine, USP

Nom chimique : 6-(1-Méthyl-4-nitroimidazol-5-ylthio)purine

Formule développée :



Formule moléculaire : C₉H₁₁N₅O₂S

Masse moléculaire : 277,27

Description : L'azathioprine est une poudre jaune pâle inodore.

Solubilité : Elle est insoluble dans l'eau, soluble dans des solutions diluées d'hydroxydes alcalins, peu soluble dans des acides minéraux dilués, très légèrement soluble dans l'alcool et le chloroforme.

pK_{a2} : 8,2

Décomposition : 243 - 244°

Composition : MYLAN-AZATHIOPRINE renferme les ingrédients non médicinaux suivants : du lactose, de la povidone, de l'eau purifiée, de l'amidon de pomme de terre, du stéarate de magnésium et de l'acide stéarique.

ESSAIS CLINIQUES
Comparative Biodisponibilité

Pharmacocinétique

Les résultats de deux études de biodisponibilité comparatives menées auprès de volontaire à jeun et non à jeun pour comparer la vitesse et le taux d'absorption de MYLAN-AZATHIOPRINE en comprimé dosé à 50 mg et de Imuran[®], le produit de référence canadien, sont présentés ci-dessous :

Tableau 1 :

<p align="center">MYLAN-AZATHIOPRINE VOLONTAIRES À JEUN (2 X 50 mg) D'après des données mesurées</p> <p align="center">Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)</p>				
PARAMÈTRE	MYLAN-AZATHIOPRINE Comprimé dosé à 50 mg	**IMURAN [®] Comprimé dosé à 50 mg	RAPPORT DES MOYENNES GÉOMÉTRIQUES (%)	INTERVALLE DE CONFIANCE À 95 %
ASC _t (ng·h/mL)	27,35 28,02 (21 %)	29,73 30,41 (21 %)	92 %	84% - 100%
ASC _i (ng·h/mL)	33,14 33,93 (22 %)	32,96 33,63 (19 %)	101 %	91% - 106%
C _{max} (ng/mL)	28,62 30,80 (37 %)	30,70 32,17 (29 %)	93 %	79% - 110%
*T _{max} (heures)	0,99 (84 %)	0,86 (72 %)	-	-
*T _{1/2} (heures)	0,66 (57 %)	0,60 (57 %)	-	-

* Les paramètres T_{max} et T_{1/2} sont exprimés sous forme de moyennes arithmétiques.

** IMURAN[®] est fabriqué par Burroughs Wellcome Inc. à Kirkland, au Québec (Canada).

Tableau 2 :

MYLAN-AZATHIOPRINE VOLONTAIRES NON À JEUN (2 X 50 mg) D'après des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
PARAMÈTRE	MYLAN-AZATHIOPRINE Comprimé dosé à 50 mg	**IMURAN [®] Comprimé dosé à 50 mg	RAPPORT DES MOYENNES GÉOMÉTRIQUES	INTERVALLE DE CONFIANCE À 95 %
ASC _t (ng·h/mL)	21,20 23,04 (50 %)	20,96 23,22 (53 %)	101 %	91% - 108%
ASC _i (ng·h/mL)	26,54 28,60 (45 %)	26,72 28,60 (42 %)	99 %	90% - 108%
C _{max} (ng/mL)	18,92 21,03 (56 %)	15,67 17,58 (58 %)	121 %	104% - 135%
*T _{max} (heures)	0,86 (75 %)	1,06 (54 %)	-	-
*T _{1/2} (heures)	0,82 (39 %)	0,84 (49 %)	-	-

* Les paramètres T_{max} et T_{1/2} sont exprimés sous forme de moyennes arithmétiques.

** IMURAN[®] est fabriqué par Burroughs Wellcome Inc. à Kirkland, au Québec (Canada).

Allogreffe rénale

MYLAN-AZATHIOPRINE (azathioprine) est indiqué comme traitement d'appoint pour prévenir le rejet de l'allogreffe rénale. Les données obtenues chez plus de 16 000 greffés du rein ont révélé un taux de survie de 35 à 55 % à cinq ans. Ce pourcentage varie cependant, entre autres, en fonction du donneur, de la compatibilité pour les antigènes HLA, de l'anticorps alloantigène anti-donneur ou anti-cellule B. L'effet d'azathioprine sur ces variables n'a pas fait l'objet d'essais contrôlés.

Polyarthrite rhumatoïde

MYLAN-AZATHIOPRINE est indiqué seulement chez les adultes qui répondent aux critères de polyarthrite rhumatoïde définie ou classique de l'American Rheumatism Association. MYLAN-AZATHIOPRINE ne doit être administré qu'aux patients atteints d'une maladie érosive, active et sévère qui ne répond pas au traitement traditionnel comme le repos, l'acide acétylsalicylique ou d'autres agents non stéroïdiens ou des antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM). Pendant un traitement à MYLAN-AZATHIOPRINE, le repos, la physiothérapie et les salicylés doivent être maintenus, mais la dose de corticostéroïdes peut être diminuée. Aucune étude n'a été effectuée sur les avantages additionnels ni sur les effets indésirables imprévus pouvant découler de l'administration concomitante d'azathioprine avec des ARMM. L'administration de ces agents avec MYLAN-AZATHIOPRINE n'est donc pas recommandée.

TOXICOLOGIE

Des études de toxicité aiguë menées chez des souris et des rats ont démontré que la toxicité varie selon l'espèce animale et qu'elle est un peu plus faible lorsque l'azathioprine est administrée par voie orale plutôt que par voie intrapéritonéale. La DL₅₀ d'une dose unique chez la souris est de 650 mg/kg par

voie intrapéritonéale et d'environ 2 500 mg/kg par voie orale. Chez le rat, la DL₅₀ d'une dose unique est de 310 mg/kg par voie intrapéritonéale et de 400 mg/kg par voie orale. La mort qui a suivi l'administration d'une dose équivalant à la DL₅₀, et même à la DL₁₀₀, n'est survenue qu'après deux à sept jours. Des études portant sur la toxicité subaiguë ont également démontré une toxicité cumulative.

Quand le médicament a été administré à des souris cinq jours de suite, la dose quotidienne maximale tolérée a été de 100 mg/kg par voie intrapéritonéale et de 200 mg/kg par voie orale. Chez les rats ayant reçu une dose par jour, cinq jours de suite, la DL₅₀ a été de 100 mg/kg, aussi bien par voie intrapéritonéale que par voie orale, et les animaux sont morts moins d'un ou de deux jours après l'administration de la dernière dose.

Des études de toxicité chronique menées chez des rats ont révélé que chez tous les animaux morts des suites d'une toxicité après un traitement aux doses les plus élevées (60 mg/kg de poids corporel par jour et 180 mg/kg de poids corporel par jour ajoutés à la ration), la rate et la moelle osseuse ont présenté une agranulocytose et les poumons se sont révélés hémorragiques.

On a aussi observé une certaine diminution de la substance colloïde de la thyroïde ainsi qu'une insuffisance de la spermatogenèse. Aucun des animaux ayant survécu aux six mois de traitement n'a accusé de dyscrasie ni d'anomalies histologiques.

Les chiens ayant reçu 1 ou 2 mg/kg de poids corporel par jour par voie orale durant 18 semaines ont présenté un gain pondéral normal et n'ont montré aucune modification d'ordre hématologique. Parmi les quatre chiens ayant reçu 4 mg/kg/jour par voie orale pendant 18 semaines, deux ont connu des épisodes de fièvre au cours des six dernières semaines et l'un d'entre eux est mort d'une pneumonie et a présenté des signes d'hypoplasie médullaire. Les deux autres chiens ont conservé des valeurs sanguines normales. Deux chiens (y compris celui qui est mort) ont accusé une diminution du gain pondéral; les deux autres chiens, ayant survécu à une dose de 4 mg/kg/jour, ont présenté à l'autopsie des poumons décolorés et tachetés, mais aucune anomalie histologique du foie, de la rate, des reins, des testicules, des glandes surrénales, du pancréas ou du myocarde. La moelle osseuse avait une cellularité normale.

Un chien ayant reçu dix doses de 10 mg/kg par voie orale, étalées sur 12 jours, est devenu moribond quatre jours après l'administration de la dernière dose et a accusé une agranulocytose et des ulcères aigus avec nécrose tissulaire dans la région anorectale. Après l'administration par voie orale de dix doses de 7,5 mg/kg, un chien a maintenu son poids et a affiché une formule leucocytaire normale pendant plusieurs mois après l'étude; la formule érythrocytaire a légèrement baissé à 3,7 millions deux semaines après l'administration de la dernière dose, mais elle est progressivement revenue à la normale. Après l'administration de dix doses de 5 mg/kg, un chien a maintenu son poids et a présenté des valeurs sanguines normales pendant plusieurs mois. Les chiens ayant reçu une allogreffe rénale ont généralement toléré des doses par voie orale de 10 mg/kg/jour durant deux jours, suivies de doses d'entretien de 2,5 mg à 4 mg/kg/jour.

Starzl et ses collaborateurs ont étudié le potentiel hépatotoxique de l'azathioprine chez 18 chiens normaux. L'azathioprine a été administrée seule durant 40 jours à la même posologie utilisée pour la prévention du rejet de l'allogreffe. Des baisses de l'hématocrite, des pertes pondérales et des hausses des taux de l'AST, de l'ALT et de la phosphatase alcaline ont été notées.

Ces modifications ont eu tendance à se produire au début du traitement, laissant ainsi supposer que la lésion hépatique était directement imputable à une hépatotoxicité. Bien que le rétablissement partiel de ces anomalies biochimiques soit habituellement observé, 13 chiens sur 18 ont présenté des signes histologiques de lésion hépatique à la fin des 40 jours. Les principales altérations histologiques se sont habituellement situées dans la zone centro-lobulaire. Comme Starzl l'a fait remarquer, l'hépatotoxicité de l'azathioprine est plus grande chez les chiens que chez l'humain. Cette affirmation est confirmée par la fréquence des cas d'hépatite (3 %) inscrite au Registre.

Etudes de carcinogénèse

Rats : L'azathioprine a été administrée par voie orale dans la ration à des doses de 0, 3 ou 10 mg/kg/jour à des groupes de rats Sprague-Dawley (70 mâles et 70 femelles) pendant 90 et 97 semaines consécutives respectivement.

Une analyse des tables de survie a indiqué une survie cumulative comparable entre le groupe témoin et le groupe de femelles ayant reçu 3 mg/kg/jour. Le taux de survie dans le groupe de mâles ayant reçu 3 mg/kg/jour a commencé à s'écarter de celui du groupe témoin à compter du 600^e jour. Après 450 et 350 jours respectivement, la survie cumulative a commencé à diminuer dans les groupes de mâles et de femelles ayant reçu 10 mg/kg/jour, par comparaison aux témoins. Aucun effet sur la consommation alimentaire n'a été relevé. Le poids moyen du groupe ayant reçu 10 mg/kg a été inférieur au poids moyen du groupe témoin non traité.

On a observé une diminution marquée du tissu adipeux chez les rats ayant reçu 10 mg/kg/jour. La fréquence plus élevée de néoplasmes de la peau, du conduit auditif (y compris la glande sébacée auditive, ou glande de Zymbal) et de la glande préputiale a été associée à l'administration d'azathioprine. La présence de quelques néoplasmes de l'estomac non glandulaire chez les mâles traités a été considérée comme pouvant être significative en raison des rares manifestations spontanées de cette affection. En outre, deux adénocarcinomes mucoïdes du duodénum observés dans le groupe de mâles ayant reçu 3 mg/kg/jour ont semblé significatifs.

Souris : Une étude a été menée pour déterminer les effets cancérigènes de l'azathioprine administrée par voie orale dans la ration de souris pendant 18 mois. Cette étude a regroupé 600 souris (300 mâles et 300 femelles) âgées de 21 jours et cliniquement en bonne santé. Les souris ont été réparties au hasard à raison de 100 mâles et 100 femelles par groupe entre les groupes posologiques suivants : 0 mg/kg/jour, 3 mg/kg/jour et 10 mg/kg/jour.

En raison du taux élevé de mortalité imputable à la toxicité médicamenteuse, le traitement a été interrompu entre la 21^e semaine et la 38^e semaine dans le groupe ayant reçu les doses élevées (10 mg/kg/jour). Dans les autres groupes, le médicament mêlé à la ration a été administré jusqu'à ce que le taux de survie parmi les animaux de chaque sexe dans chacun des groupes soit de 10 à 20 %. Les femelles survivantes ont été sacrifiées après 524 à 530 jours d'étude et les mâles, après 600 à 602 jours d'étude.

Les souris ont été examinées tous les jours, et palpées toutes les semaines afin de détecter des tumeurs. Des nécropsies complètes ont été pratiquées sur chaque souris après leur mort (naturelle ou provoquée). On a procédé à l'examen histologique de coupes représentatives de toutes les tumeurs et de tous les principaux organes prélevés des animaux ayant reçu des doses élevées (10 mg/kg/jour) et

des animaux témoins. Les organes cibles et toutes les tumeurs des souris traitées à faibles doses (3 mg/kg/jour) ont été examinés.

L'azathioprine ajoutée à la ration a significativement réduit la durée de survie des femelles ayant reçu 3 mg/kg/jour et des mâles et femelles ayant reçu 10 mg/kg/jour. Une pâleur des muqueuses, probablement provoquée par de l'anémie, a été observée. Des différences significatives dans la consommation alimentaire et dans le poids corporel ont été notées, mais pas de façon régulière tout au long de l'étude.

Le nombre de nodules cliniquement palpables a été similaire dans les groupes témoins et dans les groupes traités. Les nécropsies ont révélé une hypertrophie du thymus, des ganglions lymphatiques et de la rate, surtout dans le groupe ayant reçu des doses élevées. Une hyperplasie glandulokystique de l'endomètre a été observée chez la plupart des femelles du groupe témoin et du groupe traité.

Sur le plan histologique, les mâles et les femelles ont présenté une augmentation ($p < 0,01$) des lymphosarcomes proportionnelle à la dose reçue. Cette particularité s'est traduite chez les femelles par une augmentation significative ($p < 0,01$) du nombre de tumeurs malignes et/ou du nombre total de tumeurs malignes et bénignes. Dans le groupe de souris mâles traitées, la fréquence des tumeurs malignes ou des tumeurs malignes et bénignes n'a pas augmenté de façon significative.

L'effet immunosuppresseur synergique obtenu avec la N-nitrosobutylurée et l'azathioprine a provoqué une leucémie, après une période de latence moyenne de 189 jours, chez 14 des 24 (58 %) souris C57BL. L'immunosuppression obtenue avec l'azathioprine chez des souris NZB X NZW souffrant de néphrite secondaire au lupus a également augmenté la fréquence des lymphosarcomes. On peut donc conclure que les lymphosarcomes observés au cours de cette étude chez les souris traitées pouvaient être attribuables à l'immunosuppression exercée par l'azathioprine.

Un nombre plus élevé d'épithéliomas épidermoïdes a été observé dans la région préputiale des souris traitées; aux fins de comparaison statistique, on en a attribué l'origine aux glandes préputiales. Bien que le nombre total de ces tumeurs dans les deux groupes de souris mâles n'ait pas été significativement supérieur à celui relevé dans les groupes témoins, la réponse à la dose a été jugée positive sur le plan statistique. La fréquence des carcinomes spontanés des glandes préputiales rapportée dans la documentation est faible; par conséquent, ces tumeurs ont pu avoir été provoquées par l'azathioprine.

Tératologie

Des études sur la reproduction animale ont été effectuées chez diverses espèces. L'administration d'azathioprine à des rates gravides et à une souche de souris n'a pas produit d'anomalies congénitales significatives. Des études menées sur des lapines et des souris Swiss-Webster gravides ont cependant indiqué que l'azathioprine présente des risques significatifs pour le développement du fœtus, provoquant des résorptions et des anomalies du squelette même lorsqu'elle est administrée au milieu de la gestation.

RÉFÉRENCES

1. Advisory Committee to the Renal Transplant Registry. The 12th report on the Human Renal Transplant Registry. *JAMA* 1975; 233:787-796.
2. Cox J, Daneshmend TK, Hawkey CJ *et al.* Devastating diarrhoea caused by azathioprine: management difficulty in inflammatory bowel disease. *Gut* 1988; 29:686-688.
3. Davis JD, Muss HB, Turner RA. Cytotoxic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *South Med J* 1978; 71(1):58-64.
4. DeWitte DB, Buick MK, Cyran SE *et al.* Neonatal pancytopenia and severe combined immunodeficiency associated with antenatal administration of azathioprine and prednisone. *J Pediatr* 1984; 105(4):625-628.
5. Elion GB, Hitchings GH. Azathioprine, in Handbook of Experimental Pharmacology, Vol. 3 8/2. Sartorelli and Johns (eds). Springer Verlag, New York, 1975; pp.404-425.
6. Fye K, Talal N. Cytotoxic drugs in the treatment of rheumatoid arthritis. *Rational Drug Ther* 1975; 9(4):1-5.
7. Hoover R, Fraumeni JF. Risk of cancer in renal transplant recipients. *Lancet* 1973; 2:55-57.
8. Hunter T, Urowitz MB, Gordon DA *et al.* Azathioprine in rheumatoid arthritis. A long-term follow-up study. *Arthritis Rheum* 1975; 18(1): 15-20.
9. International Agency for Research on Cancer: Azathioprine. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans 1981; 26:47-78.
10. Katzka DA, Saul SH, Jorkasky D *et al.* Azathioprine and hepatic venoocclusive disease in renal transplant patients. *Gastroenterology* 1986; 90:446-454.
11. Lewis RB, Castor CW, Knisley RE *et al.* Frequency of neoplasia in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1976; 19(6): 1256-1260
12. Louie S, Schwartz RS. Immunodeficiency and the pathogenesis of lymphoma and leukemia. *Semin Hematol* 1978; 15(2):117-138.
13. McEwen C. The diagnosis and differential diagnosis of rheumatoid arthritis, in Arthritis and Allied Conditions. Lea and Febiger, Philadelphia, 1972; pp.403-418.
14. McGeown M. Immunosuppression for kidney transplantation. *Lancet* 1978; 2:310-312.

15. McIntosh J, Hansen P, Ziegler J *et al.* Defective immune and phagocytic functions in uremia and renal transplantation. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1976; 51:544-559.
16. Saarikoski S, Seppalla M. Immunosuppression during pregnancy: Transmission of azathioprine and its metabolites from the mother to the fetus. *Am J Obstet Gynec* 1973; 115(8): 1100-1106.
17. Schusziarra V, Ziekursch V, Schlamp R *et al.* Pharmacokinetics of azathioprine under haemodialysis. *Int J Clin Pharmacol Biopharm* 1976; 14(4):298-302.
18. Schwartz R, Stack J, Dameshek W. Effect of 6-Mercaptopurine on Antibody Production. *Proc Soc Exp Biol & Med* 1958; 99:164-167.
19. Sieber SM, Adamson RH. Toxicity of antineoplastic agents in man. *Adv Cancer Res* 1975; 22:57-155.
20. Silman AJ, Petrie J, Hazelman B *et al.* Lymphoproliferative cancer and other malignancy in patients with rheumatoid arthritis treated with azathioprine: a 20 year follow up study. *Ann Rheum Dis* 1988; 47:988-992.
21. Simmons RL, Thompson EJ, Yunis EJ *et al.* 115 patients with first cadaver kidney transplants followed two to seven and a half years. *Am J Med* 1977; 62:234-242.
22. Starzl TE, Marchioro TL, Porter KA *et al.* Factors determining short- and long-term survival after orthotopic liver homotransplantation in the dog. *Surgery* 1965; 58(1): 13 1-155.
23. Tagatz GE, Simmons RL. Pregnancy after renal transplantation. *Ann Intern Med* 1975; 82:113-114. (Éditorial)
24. Tallent MB, Simmons RL, Najarian JS. Birth defects in child of male recipient of kidney transplant. *JAMA* 1970; 211(11):1854-1855.
25. Urowitz MB, Smythe HA, Abel T *et al.* Long-term effects of azathioprine in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1982; 41(Suppl):18-22.
26. Williamson RA, Karp LE. Azathioprine teratogenicity: review of the literature and case report. *Obstet Gynecol* 1981; 58(2):247-250.
27. GlaxoSmithKline Inc. Monographie de produit de ^{Pr}Imuran[®]. Numéro de contrôle : 109525, date de révision : 27 février 2007.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOUMMATEUR
MYLAN-AZATHIOPRINE
azathioprine en comprimé**

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de MYLAN-AZATHIOPRINE pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de MYLAN-AZATHIOPRINE. Pour toute question sur ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

MYLAN-AZATHIOPRINE est un agent immunosuppresseur utilisé dans les situations suivantes :

- allogreffe rénale : comme traitement d'appoint (c.-à-d. avec d'autres médicaments) pour prévenir le rejet de la greffe rénale;
- polyarthrite rhumatoïde : chez les adultes qui ne peuvent être traités par d'autres médicaments ou traitements.

Les effets de ce médicament :

MYLAN-AZATHIOPRINE fait partie d'une famille de médicaments appelés immunosuppresseurs. Cela signifie qu'il réduit la force de votre système immunitaire.

Les immunosuppresseurs sont parfois nécessaires pour aider votre corps à accepter une greffe d'organe, comme un nouveau rein, ou pour traiter la polyarthrite rhumatoïde lorsque votre système immunitaire réagit contre votre propre corps (maladies autoimmunes).

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez PAS prendre MYLAN-AZATHIOPRINE si :

- vous êtes allergique à l'azathioprine ou à l'un des autres ingrédients d'MYLAN-AZATHIOPRINE.

L'ingrédient médicamenteux est :

l'azathioprine.

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

MYLAN-AZATHIOPRINE renferme les ingrédients non médicinaux suivants : du lactose, de la povidone, de l'eau purifiée, de l'amidon de pomme de terre, du stéarate de magnésium et de l'acide stéarique.

La présentation :

Le comprimé de MYLAN-AZATHIOPRINE à 50 mg est blanc cassé à jaune et en forme de cercles chevauchants; il porte l'inscription « MYLAN-AZATHIOPRINE 50 » sur un côté et des rainures convergentes sur l'autre. Flacon de 100.

MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- **MYLAN-AZATHIOPRINE peut augmenter le risque d'avoir un cancer, en particulier un cancer de la peau et un lymphome.**
- **MYLAN-AZATHIOPRINE peut causer une sévère baisse du nombre de globules blancs et de plaquettes et, par conséquent, entraîner un risque accru d'infection ainsi que de saignements et d'ecchymoses (bleus) inhabituels.**
- **MYLAN-AZATHIOPRINE peut causer du tort au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte.**
- **MYLAN-AZATHIOPRINE doit être prescrit par des médecins expérimentés dans les traitements immunosuppresseurs et la prise en charge des greffes d'organes.**

Les patients qui prennent des médicaments immunosuppresseurs peuvent courir un risque plus élevé d'avoir des tumeurs, y compris le cancer de la peau. Par conséquent, vous devez éviter de trop vous exposer au soleil pendant que vous prenez les comprimés de MYLAN-AZATHIOPRINE. Il est conseillé de porter des vêtements protecteurs et d'appliquer un écran solaire à facteur de protection élevé.

Les patients qui prennent MYLAN-AZATHIOPRINE seul ou avec d'autres immunosuppresseurs, en particulier les corticostéroïdes, se sont révélés plus susceptibles de contracter des infections.

Les patients atteints de varicelle ou de zona peuvent voir leur maladie devenir sévère s'ils prennent des immunosuppresseurs. Il est donc conseillé d'éviter tout contact avec des personnes souffrant de ces maladies.

Des patients traités à MYLAN-AZATHIOPRINE ont eu une réaction d'hypersensibilité gastro-intestinale, y compris des nausées et des vomissements sévères.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser MYLAN-AZATHIOPRINE si vous :

- souffrez de polyarthrite rhumatoïde et que vous avez déjà pris des agents alkylants (cyclophosphamide, chlorambucil, melphalan ou autres);
- avez moins de 18 ans;
- êtes enceinte ou vous allaitez;
- prévoyez avoir un enfant – que vous soyez un homme ou une femme, parlez-en à votre médecin;
- souffrez d'une maladie du foie ou du rein;
- avez reçu un diagnostic de cancer, quel qu'il soit;

- souffrez d'une maladie qui fait que vous ne produisez pas assez d'une substance chimique naturelle appelée thiopurine méthyl-transférase (TPMT);
- n'avez jamais souffert de la varicelle ou du zona.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Veillez informer votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, même ceux que vous avez achetés sans ordonnance d'un médecin.

Certains médicaments peuvent interagir avec MYLAN-AZATHIOPRINE, par exemple :

- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine comme le captopril (utilisé surtout pour traiter l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque),
- le co-trimoxazole, aussi appelé SEPTA[®] (utilisé pour traiter les infections),
- l'allopurinol (utilisé principalement pour traiter la goutte),
- le curare, la d-tubocurarine, la tubocurarine, la succinylcholine (utilisés durant l'anesthésie et comme relaxants musculaires),
- la warfarine (utilisée pour prévenir les caillots de sang),
- la mésalazine, l'olsalazine ou la sulphasalazine (utilisées surtout pour traiter la colite ulcéreuse).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Il est important de prendre votre médicament au bon moment, selon les directives que vous a données votre médecin. Avalez le comprimé entier, sans le couper.

Il est important que vous ou les personnes qui vous soignent sachiez comment manipuler ce médicament de façon sécuritaire. Votre pharmacien ou votre médecin pourra vous conseiller à ce sujet.

La quantité de MYLAN-AZATHIOPRINE à prendre peut être très différente d'une personne à l'autre. Votre dose dépendra de la maladie traitée.

Votre médecin vous dira combien de temps durera votre traitement. N'arrêtez pas de prendre votre médicament avant qu'il ne vous le dise.

Pendant votre traitement à MYLAN-AZATHIOPRINE, votre médecin voudra à l'occasion que vous subissiez une prise de sang. Il veut ainsi vérifier le nombre de vos globules sanguins et, si nécessaire, modifier votre dose.

Dose habituelle pour les adultes avant subi une allogreffe rénale :

Le premier jour du traitement, vous recevrez une dose de départ qui, en général, ne dépasse pas 5 mg/kg de votre poids.

Il se peut que vous perdiez partiellement vos cheveux pendant votre traitement à MYLAN-AZATHIOPRINE. Vous recevrez ensuite une dose d'entretien de MYLAN-AZATHIOPRINE. Elle se situera probablement entre 1 et 3 mg/kg de votre poids par jour.

Dose habituelle pour les adultes souffrant de polyarthrite rhumatoïde :

Si vous devez prendre MYLAN-AZATHIOPRINE pour traiter la polyarthrite rhumatoïde, la dose de départ prescrite sera probablement de 1 mg/kg de votre poids. Selon votre réponse au traitement, le médecin pourra ensuite ajuster la dose jusqu'à ce qu'il trouve la dose d'entretien optimale.

Surdose :

Dans un cas de surdosage, communiquez sans tarder avec votre médecin, le service d'urgence de l'hôpital ou le centre antipoison régional.

Si, par mégarde, vous prenez une trop grande quantité de comprimés, communiquez sans tarder avec votre médecin ou votre pharmacien, ou encore avec l'urgence de l'hôpital le plus proche.

Oubli d'une dose :

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez simplement la prochaine dose au moment prévu. Ne prenez pas de comprimés supplémentaires pour compenser les doses que vous avez oublié de prendre. Parlez le plus tôt possible à votre médecin au sujet de ces doses oubliées.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments, MYLAN-AZATHIOPRINE peut causer des effets secondaires.

Certaines personnes sont allergiques à des médicaments. Si vous manifestez l'un ou l'autre des symptômes suivants peu de temps après avoir pris MYLAN-AZATHIOPRINE, CESSEZ de prendre le médicament et communiquez immédiatement avec votre médecin, ou encore rendez-vous à l'urgence de l'hôpital le plus près :

- vous avez des douleurs aux muscles ou aux os;
- vous avez des problèmes aux reins;
- vous commencez à vous sentir étourdi, surtout quand vous êtes debout;
- vous avez une diarrhée ou des douleurs abdominales intenses;

- vous faites une réaction cutanée grave (p. ex. des cloques ou une desquamation).

Avertissez votre médecin immédiatement s'il arrive l'une des situations suivantes pendant que vous prenez

MYLAN-AZATHIOPRINE :

- vous commencez à noter des signes de fièvre ou d'infection;
- vous avez des ecchymoses (bleus) ou des saignements inhabituels;
- vous voyez de nouvelles marques sur votre peau ou des changements dans les marques déjà présentes
- vous avez une toux ou de la difficulté à respirer comme si vous aviez une bronchite;
- vous souffrez de nausées et de vomissements;
- vous ressentez de la fatigue, des étourdissements ou un malaise général;
- vous avez été en contact avec une personne souffrant de la varicelle ou du zona.

De très rares cas de syndrome de Stevens-Johnson et d'épidermolyse bulleuse toxique (des maladies de la peau) ont été signalés après la commercialisation du produit.

Il se peut que vous perdiez partiellement vos cheveux pendant votre traitement à MYLAN-AZATHIOPRINE. Ils repoussent dans la plupart des cas, même si l'on continue à prendre MYLAN-AZATHIOPRINE. Si cela vous inquiète, parlez-en à votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquents	Signes de fièvre ou d'infection (l'infection est peu fréquente chez les non-greffés)		√	
	Ecchymoses ou saignements inhabituels		√	
	Nausées		√	
Peu fréquents	Nouvelles marques sur la peau ou changement des marques existantes		√	
	Toux ou difficulté à respirer, comme si vous aviez une bronchite		√	
	Fatigue, étourdissements ou malaise général		√	
	Douleur aux muscles ou aux os			√
	Problèmes aux reins			√
	Étourdissements, surtout debout			√
	Diarrhée ou douleur abdominale intense			√
	Réaction cutanée grave (cloques ou desquamation)			√

Si vous décelez tout autre effet secondaire non mentionné dans ce feuillet, dites-le à votre médecin ou à votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

MYLAN-AZATHIOPRINE en comprimé doit être conservé à une température comprise entre 15 et 30 °C dans un contenant hermétique, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Ne prenez pas le médicament après la date de péremption indiquée sur le contenant.

Si votre médecin vous dit de cesser de prendre le médicament, veuillez remettre les comprimés qui restent à votre pharmacien. Gardez-les uniquement si votre médecin vous dit de les conserver.

Comme tous les médicaments, les comprimés MYLAN-AZATHIOPRINE doivent être gardés hors de la portée des enfants.

Veillez consulter votre médecin ou votre pharmacien pour lui faire part de vos questions ou de vos préoccupations au sujet de l'affection dont vous êtes atteint(e).

Ce dépliant a été rédigé par Mylan Pharmaceuticals ULC
Toronto Etobicoke (Ontario) M8Z 2S6
Dernière révision : Le 18 décembre 2009

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES SOUÇONNÉS

Vous pouvez signaler tout effet indésirable soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé au programme Canada Vigilance de l'une des trois façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone (sans frais) au 1-866-234-2345
- En remplissant le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et :
 - en le télécopiant (sans frais) au 1-866-678-6789 ou
 - en le postant à : Programme
Canada Vigilance Santé Canada
Indice de l'adresse 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Des étiquettes préaffranchies, le Formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices sur la déclaration des effets indésirables sont disponibles sur le site Web MedEffet^{MC} Canada à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit rédigée pour les professionnels de la santé :

- en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC, au 1-800-575-1379 ou
- en les téléchargeant sur le site Web de Mylan à l'adresse www.mylan.ca