

**MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT**

Pr AZATHIOPRINE-50

Comprimés d'azathioprine, USP

50 mg

AGENT IMMUNOSUPPRESSEUR

PRO DOC LTÉE
2925 boul. Industriel,
Laval, Québec
H7L 3W9

Date de révision:
11 février 2020

Numéro de contrôle de la présentation: 235658

Table de matières

| | |
|---|-----------|
| PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE..... | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 3 |
| EFFETS INDÉSIRABLES | 9 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 12 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION..... | 13 |
| SURDOSAGE..... | 14 |
| MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 14 |
| ENTREPOSAGE ET STABILITÉ | 17 |
| PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 17 |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES | 18 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 18 |
| ESSAIS CLINIQUES | 18 |
| TOXICOLOGIE | 20 |
| RÉFÉRENCES | 24 |
| RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT | 27 |

Pr AZATHIOPRINE-50

Comprimés d'azathioprine, USP

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 |
|-----------------------|-------------------------------|---|
| Orale | Comprimé à 50 mg | Lactose, le stéarate de magnésium, la cellulose microcristalline et l'amidon. |

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Allogreffe rénale

AZATHIOPRINE-50 (comprimés d'azathioprine, USP) est indiqué comme traitement d'appoint pour prévenir le rejet de l'allogreffe rénale.

Polyarthrite rhumatoïde

AZATHIOPRINE-50 est indiqué seulement chez les adultes qui répondent aux critères de polyarthrite rhumatoïde définie ou classique de l'*American Rheumatism Association*. AZATHIOPRINE-50 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

- Patients qui sont hypersensibles à AZATHIOPRINE-50 ou à tout ingrédient entrant dans sa composition ou composant du contenant. Pour la liste complète, voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement de la monographie de produit.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- **AZATHIOPRINE-50 (comprimés d'azathioprine, USP) est mutagène et cancérigène et il peut exposer le patient à un risque accru de néoplasie, en particulier au syndrome lymphoprolifératif (y compris le lymphome T hépatosplénique [LTHS]) et de cancer de la peau chez le patient (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, *Généralités et Carcinogénèse et mutagenèse*).**
- **Une leucopénie et/ou une thrombopénie sévère pourraient se déclarer chez les patients traités par AZATHIOPRINE-50 (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, *Généralités et Hématologique*).**
- **Syndrome d'activation macrophagique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)**
- **Susceptibilité accrue aux infections (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, *Immunitaire*).**
- **AZATHIOPRINE-50 peut porter atteinte au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, *Populations particulières, Femmes enceintes*).**
- **Grefe**
Seuls des médecins expérimentés dans l'administration d'immunosuppresseurs et la prise en charge des greffes d'organes devraient prescrire AZATHIOPRINE-50. 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 par AZATHIOPRINE-50 s'impose. AZATHIOPRINE-50 ne doit être prescrit pour traiter la polyarthrite rhumatoïde que par des médecins expérimentés dans les traitements immunosuppresseurs.

Généralités

Les médecins qui prescrivent ce médicament doivent très bien connaître son risque mutagène, tant pour les hommes que pour les femmes, ainsi que les toxicités hématologiques qu'il peut causer. Les médecins doivent informer leurs patients du risque de tumeurs malignes associées à AZATHIOPRINE-50 (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, *Carcinogénèse et mutagenèse et Système hématologique*).

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 d'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 d'azathioprine n'est donc pas recommandé.

Carcinogenèse et mutagenèse

AZATHIOPRINE-50 est cancérogène et mutagène chez les humains et les animaux. Les patients soumis à un traitement immunosuppresseur, y compris l'azathioprine, en particulier les greffés ayant reçu un traitement agressif, sont davantage exposés au risque de développer un syndrome lymphoprolifératif (***y compris le lymphome T hépatosplénique [LTHS] qui est rare, mais très agressif et habituellement mortel***), ainsi que d'autres affections malignes, notamment le cancer de la peau (avec ou sans mélanome), les sarcomes (de Kaposi et non Kaposi), le cancer du col utérin *in situ*, des tumeurs de la cellule réticulaire ou tumeurs lymphomateuses. Le risque accru semble être lié au degré et à la durée de l'immunosuppression. On a signalé que cesser ou réduire l'immunosuppression pourrait être associé à une régression partielle de troubles lymphoprolifératifs. Un schéma thérapeutique contenant plusieurs immunosuppresseurs (dont les thiopurines) devrait donc être utilisé avec prudence, puisqu'il pourrait entraîner des troubles lymphoprolifératifs; des décès ont été signalés. L'association de multiples immunosuppresseurs, administrés en concomitance accroît le risque de troubles lymphoprolifératifs associés au virus Epstein-Barr. Le degré d'immunosuppression est déterminé non seulement par le régime immunosuppresseur, mais aussi par plusieurs autres facteurs propres au patient. Le nombre d'agents immunosuppresseurs n'augmente pas nécessairement le risque de développer des lymphomes. Cependant, les patients qui reçoivent de multiples agents immunosuppresseurs pourraient être exposés à un risque d'une trop grande immunosuppression. Par conséquent, toute dose d'immunosuppresseurs doit être maintenue au seuil d'efficacité le plus bas. Comme il en est recommandé aux patients présentant un risque accru au cancer de la peau, l'exposition aux rayons du soleil et à la lumière ultraviolette doit être limitée et les patients doivent porter des vêtements protecteurs et appliquer un écran solaire à facteur de protection élevé. Il est possible d'obtenir les renseignements sur le risque de néoplasie spontanée en condition d'arthrite rhumatoïde et sur le processus néoplasique après un traitement par immunosuppresseurs ou

résultant d'autres maladies auto-immunes. Il n'a pas été possible de pondérer précisément le risque de néoplasie dû à AZATHIOPRINE-50. Le risque accru de développer des lymphomes non hodgkiniens chez les patients atteints d'arthrite rhumatoïde traités par immunosuppresseurs comparativement à la population Générale semble être apparenté au moins en partie à la maladie en tant que telle. Cependant, on a observé la présence de leucémie myéloblastique aiguë et des tumeurs solides chez les patients atteints d'arthrite rhumatoïde ayant reçu de l'azathioprine. De plus amples renseignements sur le processus néoplasique chez les patients traités par AZATHIOPRINE-50 sont offerts dans la section EFFETS INDÉSIRABLES.

Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant été traités antérieurement par agents alcoylants (cyclophosphamide, chlorambucil, melphalan ou autres) sont exposés à un haut risque de néoplasie s'ils sont traités par AZATHIOPRINE-50.

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 par l'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 d'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 par l'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 par l'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 par l'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 par l'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 de l'azathioprine et/ou le recours à d'autres médicaments doivent être envisagés. L'infection par le virus varicelle-zona (VVZ; 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.

Syndrome d'activation macrophagique

Le syndrome d'activation macrophagique (SAM) est un trouble potentiellement mortel connu qui peut se développer chez les patients souffrant d'affections autoimmunes, en particulier, la maladie inflammatoire des intestins (MII). Il semblerait que les patients sous azathioprine seraient plus susceptibles de développer cette affection. Si un SAM survient ou est soupçonné, une évaluation et un traitement devraient être entamés le plus tôt possible et on doit cesser le traitement par l'azathioprine. Les médecins devraient être attentifs à tout symptôme d'infection, comme le VEB et le cytomégalovirus (CMV), car ces derniers sont des déclencheurs connus du SAM.

Agents neuromusculaires

Des soins particuliers s'imposent lorsque l'azathioprine est administrée en concomitance avec un agent neuromusculaire comme la tubocurarine ou la succinylcholine (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Il peut également potentialiser le blocage neuromusculaire produit par les agents dépolarisants comme la succinylcholine (voir INTERACTIONS

MÉDICAMENTEUSES). On doit conseiller aux patients d'informer leur anesthésiste de leur traitement par l'azathioprine avant la chirurgie.

Xanthine oxidase inhibitors

If allopurinol, oxipurinol and/or thiopurinol are given concomitantly with azathioprine, the dosage of azathioprine must be reduced to a quarter of the original dose (see DRUG INTERACTIONS).

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 l'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, l'azathioprine ne doit pas être administrée aux femmes enceintes ou susceptibles de le devenir sans que les risques et les avantages du traitement n'aient été soigneusement évalués.

L'azathioprine peut porter atteinte au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte.

L'azathioprine ne doit donc pas être administrée 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 l'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.

On a signalé des retards de croissance intra-utérine, des naissances prématurées et des bébés de poids insuffisant à la naissance à la suite de l'administration de l'azathioprine chez les mères, surtout lorsque ce médicament était administré en association avec des 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.

L'azathioprine s'est révélée 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 par l'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 pancytopénie 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 myéloméningocèle 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 d'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.

L'azathioprine ne doit pas être administrée 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 qu'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 par l'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 l'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 par l'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 d'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 par l'azathioprine.

Gastro-intestinal

Des nausées et des vomissements peuvent survenir au cours des premiers mois du traitement par l'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 l'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 par l'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 par l'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 par l'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 par l'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.

Néoplasmes bénins, malins ou non spécifiés (y compris les kystes et polypes)

On a fait état de rares cas de néoplasmes, (fréquence rare $\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) y compris le

syndrome lymphoprolifératif, 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, leucémie myéloïde aiguë et syndrome myélodysplasique (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.

Des cas de lymphome T hépatosplénique (LTHS) ont été rapportés.

Des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été signalés à la suite de l'emploi d'azathioprine.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Interactions médicament-médicament

Inhibiteurs de la xanthine-oxydase : La principale voie de détoxification de l'azathioprine est inhibée par les inhibiteurs de la xanthine-oxydase. Lorsque des inhibiteurs de la xanthine-oxydase, comme l'allopurinol, l'oxipurinol et/ou le thiopurinol, sont administrés en concomitance avec l'azathioprine, la posologie de l'azathioprine doit être réduite au quart de la dose originale. Les modifications subséquentes de la dose d'azathioprine devrait être faites selon la réponse thérapeutique et tenir compte de tout effet toxique.

Autres agents affectant la myélopoïèse : Les médicaments susceptibles d'affecter la formation des leucocytes, l'association triméthoprime/sulfaméthoxazole, 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 : L'azathioprine peut inhiber l'effet anticoagulant de la warfarine.

Myorelaxants non dépolarisants : Des données cliniques montrent qu'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 (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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 d'AZATHIOPRINE-50 (comprimés d'azathioprine, USP) 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. L'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 par l'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 d'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

L'azathioprine est habituellement administrée 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. AZATHIOPRINE-50 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 par AZATHIOPRINE-50 n'a pas encore été déterminée. Il peut être interrompu brusquement, mais des effets différés peuvent survenir.

Pendant le traitement par AZATHIOPRINE-50, 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 d'azathioprine ou de ses métabolites ou se montrer particulièrement sensibles à ce médicament et reçoivent généralement des doses plus faibles.

SURDOSAGE

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, contactez le centre antipoison de votre région.

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, du charbon activé pour aider à éliminer le médicament non absorbé. Des mesures générales de soutien sont recommandées.

L'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 d'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.

Pour la gestion d'un surdosage suspecté de médicament, communiquez avec votre centre régional d'antipoison.

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 immunosuppresseurs 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.

Pharmacocinétique

Distribution

Le volume de distribution à l'état d'équilibre ($V_{d_{\text{éé}}}$) de l'azathioprine est inconnu. Le $V_{d_{\text{éé}}}$ apparent moyen (\pm É.T.) de la 6-MP est de 0,9 (\pm 0,8) L/kg, quoique ce chiffre pourrait être sous-estimé puisque la clairance de la 6-MP s'effectue à travers le corps entier (et non uniquement par l'entremise du foie).

Environ 30 % de l'azathioprine se lie aux protéines.

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

Métabolisme

L'azathioprine administrée par voie orale est bien absorbée. Une à deux heures après l'administration orale d'azathioprine marquée au ^{35}S , 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 ^{35}S . 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 mcg/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-thiourique inactif sous l'effet de la xanthine oxydase constitue une importante voie de dégradation; l'inhibition de cette voie chez les patients traités par Zylprim[®] (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.

Élimination

Après l'administration par voie orale de 100 mg de ^{35}S -azathioprine, 50 % de la radioactivité a été excrétée dans l'urine sur 24 heures, et 12 % dans les fèces après 24 heures. Le principal composé retrouvé dans l'urine était le métabolite oxydé inactif, l'acide thiourique. Moins de 2 % était excrété dans l'urine sous forme d'azathioprine ou de 6-MP. Le rapport d'extraction de l'azathioprine est élevé, avec une clairance totale supérieure à 3 L/min chez les volontaires normaux. On ne possède aucune donnée sur la clairance rénale ou la demi-vie de l'azathioprine. La clairance rénale de la 6-MP est de 191 mL/min/m² et sa demi-vie est de 0,9 heure.

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

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Entreposer à la température ambiante (15°C à 30 °C), à l'abri de la lumière.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Les comprimés 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 1000 °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

Composition

En plus de l'azathioprine, chaque comprimé d'AZATHIOPRINE-50 contient les ingrédients non médicinaux lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et amidon.

Présentation

Les comprimés d'AZATHIOPRINE-50 à 50 mg sont jaune pâle et en forme d'arachide. Ils portent l'inscription « AZ 50 » sur un côté et uni sur l'autre. Les comprimés d'AZATHIOPRINE-50 sont offerts en flacons de 100, 250, 500 et 1 000.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Azathioprine

Nom chimique(s) : 1) 1*H*-Purine,6-[(1-méthyl-4-nitro-1*H*-imidazol-5-yl)-thio]-;
2) 6-[(1-Méthyl-4-nitro-1*H*-imidazol-5-yl)thio]-1*H*-purine

Formule moléculaire : C₉H₇N₇O₂S

Masse moléculaire : 277.27 g/mol

Formule développée : 

Propriétés physicochimiques :

pKa: 8.2 (25°C)

Description: L'azathioprine est une poudre jaune pâle inodore. Elle est insoluble dans l'eau, soluble dans les solutions diluées des hydroxydes d'alcali, difficilement soluble en acides minéraux dilués et très légèrement soluble en alcool et en chloroforme.

ESSAIS CLINIQUES

Allogreffe rénale

L'azathioprine est indiquée 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

L'azathioprine est indiquée seulement chez les adultes qui répondent aux critères de polyarthrite rhumatoïde définie ou classique de l'*American Rheumatism Association*. L'azathioprine ne doit être administrée 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 antirhumatismeux modificateurs de la maladie (ARMM). Pendant un traitement par l'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 l'azathioprine n'est donc pas recommandée.

Biodisponibilité comparative

Deux études de biodisponibilité comparative ont été réalisées sur les volontaires humains en bonne santé - une étude chez des sujets à jeun et une étude chez des sujets non à jeun. La vitesse et l'étendue d'absorption de 6-mercaptopurine ont été mesurées et comparées suivant de l'administration par voie orale 50 mg de comprimés d'AZATHIOPRINE-50 50 mg ou d'IMURAN 50 mg. Les résultats des données mesurées sont résumés comme suit.

ÉTUDE CHEZ DES SUJETS A JEUN :

| Tableau résumé des données comparatives de la biodisponibilité de 6-mercaptopurine (1 x 50 mg) de données mesurées | | | |
|---|--|---------------------------|--|
| Paramètre | Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV) | | Rapport des moyennes géométriques (%) |
| | AZATHIOPRINE-50 | IMURAN[†] | |
| SSC _{0-T} (ng·hr/mL) | 27,88 31,59 (52,42) | 28,96 30,86 (34,64) | 96,3 |
| SSC _{0-∞} (ng·hr/mL) | 33,95 37,31 (45,10) | 34,61 36,45 (31,33) | 98,1 |
| C _{max} (ng/mL) | 15,3 18,10 (63,20) | 16,9 18,75 (42,09) | 90,5 |
| T _{max} (heures)* | 1,33 (71,41) | 1,25 (66,65) | -- |
| T _{1/2} (heures)* | 1,51 (35,22) | 1,52 (31,50) | -- |

*Moyenne arithmétique seulement (CV %)

[†]IMURAN est fabriqué par Glaxo Wellcome Inc., et a été acheté au Canada.

ÉTUDE CHEZ DES SUJETS NON À JEUN :

| Tableau résumé des données comparatives de la biodisponibilité de 6-mercaptopurine (1 x 50 mg) de données mesurées | | | |
|---|--|--------------------------|---|
| Paramètre | Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV) | | Rapport des moyennes géométriques (%) |
| | AZATHIOPRINE-50 | IMURAN ^{®†} | |
| SSC _{0-T} (ng·hr/mL) | 16,1078 17,737 (44,9) | 17,6405 18,998 (39,0) | 91,31 |
| SSC _{0-∞} (ng·h/mL) | 23,6023 24,763 (31,8) | 22,7782 24,102 (34,5) | 103,62 |
| C _{max} (ng/mL) | 6,9298 8,299 (69,8) | 7,8071 8,868 (54,4) | 88,76 |
| T _{max} (heures)* | 1,847 (59,6) | 1,791 (54,0) | -- |
| T _{1/2} (heures)* | 2,216 (31,2) | 2,075 (43,2) | -- |

*Moyenne arithmétique seulement (CV %)

†IMURAN est fabriqué par Glaxo Wellcome Inc., et a été acheté au Canada.

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.

Mutagenèse

L'azathioprine s'est révélée mutagène dans divers essais de génotoxicité *in vitro* et *in vivo*.

Études 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 cancérogènes 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 déceler 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.

Les études de carcinogénicité à long terme portant sur l'azathioprine ont démontré une incidence accrue de lymphosarcomes, ainsi que de tumeurs et carcinomes épithéliaux chez les souris et les rats, respectivement, à des doses atteignant jusqu'à 2 fois la dose thérapeutique humaine et à des doses moins élevées chez les souris immunocompromises.

Tératologie

Des études sur la reproduction ont été effectuées sur une grande variété d'espèces. Des études menées sur des rates, souris et lapines gravides avec des doses d'azathioprine de 5 à 15 mg/kg de poids corporel/jour pendant la période d'organogenèse ont démontré divers degrés d'anomalies foetales. L'administration d'azathioprine chez des rates en période de gestation et chez une souche de souris n'a pas causé d'anomalies congénitales importantes. Cependant, les études effectuées sur les lapins et les souris Swiss-Webster en gestation ont démontré que l'azathioprine a un pouvoir tératogène important susceptible d'entraîner des résorptions et des anomalies squelettiques, même si elle est administrée aussi tardivement qu'en milieu de phase de gestation. Aucun effet tératogène n'a été mis en évidence chez les lapines à 10 mg/kg de poids corporel/jour.

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. 38/2. 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): 131-155.
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. Monographie de produit. ^{Pr}Imuran[®] Comprimés d'azathioprine, USP – azathioprine sodique pour injection, norme du fabricant, agent immunosuppresseur, GlaxoSmithKline Inc., numéro de contrôle : 109525, date de révision : 27 février 2007.
28. Monographie de produit. ^{Pr}APO-AZATHIOPRINE[®] Comprimés d'azathioprine à 50 mg, USP, agent immunosuppresseur, APOTEX INC., numéro de contrôle : 123789, date de révision : 9 mars 2018.

29. Monographie de produit. ^{Pr}Imuran[®] Comprimés d'azathioprine, Azathioprine sodique pour injection, USP, agent immunosuppresseur, Aspen Pharmacare Canada Inc., numéro de contrôle : 219779, date de révision : 7 janvier 2019

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE
MÉDICAMENT
RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT**

**Pr AZATHIOPRINE-50
Comprimés d'azathioprine USP**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre AZATHIOPRINE-50 et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'AZATHIOPRINE-50.

Mises en garde et précautions importantes

AZATHIOPRINE-50:

- **peut vous exposer à un risque accru de cancer, en particulier le cancer de la peau et les lymphomes;**
- **peut causer une diminution grave du nombre des globules blancs et des plaquettes, ce qui peut augmenter le risque d'infections et de saignements et d'ecchymoses inhabituels;**
- **présente un risque pour les fœtus lorsqu'il est administré aux femmes enceintes;**
- **doit être prescrit par des médecins avec expérience en matière de traitement par immunosuppresseurs ainsi que dans la prise en charge d'une transplantation d'organes.**

Pourquoi AZATHIOPRINE-50 est-il utilisé?

AZATHIOPRINE-50 est utilisé chez les adultes :

- en association avec d'autres médicaments pour prévenir le rejet rénal après une transplantation;
- atteints de polyarthrite rhumatoïde qui ne peuvent recevoir d'autres médicaments ou traitements.

Comment AZATHIOPRINE-50 agit-il?

AZATHIOPRINE-50 appartient à un groupe de médicaments appelés immunosuppresseurs. Il réduit la force de votre système immunitaire. Ceci aide le corps à accepter un organe après une transplantation. Il aide aussi à traiter la polyarthrite rhumatoïde, une affection voulant que votre système immunitaire réagit contre votre propre corps (maladies auto-immunes).

Quels sont les ingrédients d'AZATHIOPRINE-50?

Comprimés AZATHIOPRINE-50

Ingrédient médicamenteux : Azathioprine

Ingrédients non médicamenteux : lactose, le stéarate de magnésium, la cellulose microcristalline et l'amidon.

AZATHIOPRINE-50 est offert sous les formes posologiques qui suivent :

Le comprimé AZATHIOPRINE-50 à 50 mg est jaune pâle et en forme d'arachide; il porte l'inscription « AZ 50 » sur un côté et uni sur l'autre.

Ne prenez pas AZATHIOPRINE-50 si :

- Vous êtes allergique à l'azathioprine ou à tout autre ingrédient entrant dans la composition d'AZATHIOPRINE-50 (voir « **Quels sont les ingrédients d'AZATHIOPRINE-50?** » ci-dessus).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre AZATHIOPRINE-50 afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- vous souffrez de polyarthrite rhumatoïde et avez déjà été traité par des agents alcoylants (cyclophosphamide, chlorambucil, melphalan ou autres);
- vous souffrez d'une maladie hépatique ou rénale;
- on vous a informé que vous êtes atteint d'un cancer, quel qu'il soit;
- vous souffrez d'une condition dans laquelle votre corps produit trop peu d'une substance chimique appelée thiopurinéméthyltransférase (TPMT);
- vous n'avez jamais eu la varicelle ou le zona.
- vous allez subir une intervention chirurgicale. Les médicaments, y compris le tubocurarine ou le succinylcholine,

utilisés comme relaxants musculaires pendant l'intervention peuvent interagir avec AZATHIOPRINE-50). Vous devriez informer votre médecin que vous prenez AZATHIOPRINE-50 avant l'intervention.

- vous êtes enceinte. Vous ne devez pas prendre AZATHIOPRINE-50 pendant votre grossesse. Il pourrait nuire à votre enfant à naître.
- vous planifiez concevoir un enfant – discutez-en avec votre médecin, que vous soyez un homme ou une femme.
- vous allaitez. L'ingrédient dans AZATHIOPRINE-50 peut passer dans le lait maternel.
- vous avez moins de 18 ans

Autres mises en garde à connaître :

Généralités : Si vous recevez un traitement immunosuppresseur, prendre AZATHIOPRINE-50 pourrait accroître vos risques de développer certains types de cancer appelés troubles lymphoprolifératifs. Ces cancers affectent le sang et le système immunitaire.

Exposition aux rayons du soleil : Les patients qui prennent des médicaments immunosuppresseurs sont exposés à un risque accru de développer des tumeurs, y compris le cancer de la peau. Conséquemment, si vous prenez les comprimés AZATHIOPRINE-50, vous devez éviter de vous exposer aux rayons du soleil. On recommande le port de vêtements de protection et l'application d'un écran solaire avec un facteur de protection élevé.

Emploi avec d'autres immunosuppresseurs, en particulier les corticostéroïdes : Les patients qui reçoivent AZATHIOPRINE-50 seul ou en association avec d'autres immunosuppresseurs, en particulier les corticostéroïdes, sont plus exposés au risque d'infections.

Varicelle ou zona : L'infection par la varicelle ou le zona peut s'aggraver chez les patients qui prennent des médicaments immunosuppresseurs. Il est donc suggéré d'éviter le contact avec des personnes souffrant de la varicelle ou du zona. Avisez votre médecin sans tarder si vous entrez en contact avec quelqu'un qui a la varicelle ou le zona.

Hypersensibilité gastro-intestinale : Les patients qui reçoivent AZATHIOPRINE-50 ont présenté des nausées et des vomissements.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine alternative.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec AZATHIOPRINE-50:

- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine comme le captopril (utilisé pour traiter l'hypertension et l'insuffisance cardiaque)
- le triméthoprime et le sulfaméthoxazole (utilisés pour traiter des infections bactériennes), aussi appelé SEPTRAMD
- l'allopurinol, l'oxipurinol, le thiopurinol (utilisés pour traiter la goutte)
- le curare, la d-tubocurarine, la tubocurarine, le pancuronium et la succinylcholine (utilisés en tant que relaxants musculaires pendant une intervention chirurgicale)
- la warfarine (utilisée pour prévenir les caillots de sang)
- la mésalazine, l'olsalazine ou la sulfasalazine (utilisées pour traiter une colite ulcéreuse)

Comment prendre AZATHIOPRINE-50:

Comprimés AZATHIOPRINE-50:

Renseignement important : Les comprimés doivent être manipulés avec soin. Consultez votre médecin ou votre pharmacien pour les instructions relatives à la manipulation sécuritaire de ce produit.

- Il est important de prendre vos comprimés au bon moment.
- Vous devez les prendre selon les directives que vous a données votre médecin.
- Avalez le comprimé **entier** avec de l'eau. **Ne PAS** couper le comprimé.

Épreuves de laboratoire : De temps en temps, pendant votre traitement par AZATHIOPRINE-50 votre médecin vous fera passer des analyses de sang, afin de vérifier votre numération globulaire et de modifier votre dose au besoin.

Dose habituelle pour les adultes :

Greffe de rein : Une dose initiale pouvant atteindre 5 mg/kg par poids corporel est généralement administrée le premier jour du traitement. Vous recevrez ensuite une dose d'entretien d'AZATHIOPRINE-50 soit entre 1 et 3 mg/kg par jour, en fonction du poids corporel.

Polyarthrite rhumatoïde : vous recevez AZATHIOPRINE-50 pour traiter la polyarthrite rhumatoïde, la dose initiale devrait être d'environ 1 mg/kg par poids corporel. Selon la réponse du traitement, il est possible que la dose soit ajustée pour atteindre une dose d'entretien optimale.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop d'AZATHIOPRINE-50, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

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.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à AZATHIOPRINE-50:

En prenant AZATHIOPRINE-50, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires comprennent :

- une perte de cheveux, qui semble se rétablir même en continuant le traitement par AZATHIOPRINE-50. Si vous vous souciez de ce problème, parlez-en à votre médecin.

| EFFETS SECONDAIRES GRAVES. LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE | | | |
|---|---|--------------------------|---|
| Symptôme ou effet | Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien | | Cessez de prendre le médicament et consultez votre médecin ou votre pharmacien |
| | Uniquement si l'effet est sévère | Dans tous les cas | |
| Fréquent | | | |
| Fièvre ou infection après la transplantation. | | ✓ | |
| Rare | | | |
| Nouvelles marques cutanées ou modification des marques existantes. | | ✓ | |
| Toux ou difficulté à respirer, comme dans le cas d'une infection thoracique | | ✓ | |
| Fatigue, étourdissement ou malaise général | | ✓ | |
| Douleur osseuse ou musculaire | | | ✓ |
| Troubles rénaux | | | ✓ |

| | | | |
|---|--|---|---|
| Sensation de faiblesse, surtout en position debout | | | ✓ |
| Diarrhée grave et/ou douleur abdominale | | | ✓ |
| Fièvre et infection | | ✓ | |
| Grave réaction cutanée : Syndrome de Stevens-Johnson : symptômes pseudogrippaux, éruption cutanée, souvent accompagnée de cloques ou de lésions et desquamation de la peau dans les jours suivant la formation des cloques Épidermolyse bulleuse toxique : symptômes pseudogrippaux, rougeur de la peau, détachement de la peau (couche épidermique) | | | ✓ |
| Lymphome T hépatosplénique (hypertrophie du foie) | | | ✓ |

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'emploi des produits de santé à Santé Canada :

- en visitant la page web sur la Déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/santecanada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour l'information relative à la déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Comprimés AZATHIOPRINE-50:

- Conserver entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la lumière.
- Ne pas prendre ce médicament après la date d'expiration indiquée sur l'emballage.
- Si votre médecin vous dit de cesser de prendre votre médicament, veuillez remettre les comprimés qui restent à votre pharmacien. Gardez-les uniquement si votre médecin vous dit de les conserver.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet d'AZATHIOPRINE-50, vous pouvez :

Pour en savoir davantage au sujet d'AZATHIOPRINE-50 :

- communiquez avec votre professionnel de la santé;

Vous pouvez obtenir la monographie de produit complète préparée à l'intention des professionnels de la santé qui contient les renseignements pour les consommateurs, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>). Vous pouvez obtenir les renseignements pour les consommateurs destinés aux patients en consultant le site Web (<http://www.prodoc.qc.ca>), ou contactez Pro Doc Ltée au 1-800-361-8559, ou info@prodoc.qc.ca.

Ce feuillet a été préparé par

Pro Doc Ltée

Laval, Québec

H7L 3W9

Dernière révision: 11 février 2020