

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

**PrAPO-AZATHIOPRINE**

Comprimés d'azathioprine

Comprimés à 50 mg, voie orale

USP

Agent immunosuppresseur

APOTEX INC.  
150 Signet Drive  
Toronto (Ontario)  
M9L 1T9

Date d'approbation initiale :  
5 octobre 2000

Date de révision :  
22 mai 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 282272

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a>	2024-05
<a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Femmes enceintes</a>	2024-05

### TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »</b> .....	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>5</b>
4.2 Dose recommandée et modification posologique .....	5
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>7</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> .....	<b>7</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>7</b>
7.1 Populations particulières .....	13
7.1.1 Femmes enceintes .....	13
7.1.2 Allaitement.....	14
7.1.3 Enfants.....	14
7.1.4 Personnes âgées.....	14
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>14</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	14
8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques .....	15
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques .....	17
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché .....	17

<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>18</b>
9.4	Interactions médicament-médicament .....	18
9.5	Interactions médicament-aliment .....	19
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	19
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	19
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>19</b>
10.1	Mode d'action.....	19
10.2	Pharmacodynamie .....	20
10.3	Pharmacocinétique .....	20
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>22</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>22</b>
<b>PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES .....</b>		<b>24</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>24</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>25</b>
14.1	Essais cliniques par indication .....	25
14.3	Études de biodisponibilité comparatives.....	25
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>27</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>27</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN .....</b>	<b>31</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>		<b>32</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

APO-AZATHIOPRINE (comprimés d'azathioprine) est indiqué pour :

- **Allogreffe rénale**  
APO-AZATHIOPRINE est indiqué comme traitement d'appoint pour prévenir le rejet de l'allogreffe rénale.
- **Polyarthrite rhumatoïde**  
APO-AZATHIOPRINE est indiqué seulement chez les adultes qui répondent aux critères de polyarthrite rhumatoïde définie ou classique de l'American Rheumatism Association. APO-AZATHIOPRINE ne doit être administré qu'aux patients atteints d'une maladie érosive, active et sévère qui ne répond pas à la prise en charge traditionnelle comme le repos, l'acide acétylsalicylique ou d'autres agents non stéroïdiens ou des médicaments antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM).

#### 1.1 Enfants

**Enfants (< 18 ans)** : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

#### 1.2 Personnes âgées

**Personnes âgées (> 65 ans)** : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

### 2 CONTRE-INDICATIONS

APO-AZATHIOPRINE est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

### 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

### Mises en garde et précautions importantes

- APO-AZATHIOPRINE est mutagène et cancérogène 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 (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#) et [Cancérogenèse et mutagenèse](#)).
- Une leucopénie ou une thrombopénie sévère pourraient se déclarer chez les patients traités par APO-AZATHIOPRINE (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#) et [Hématologique](#)).
- Syndrome d'activation des macrophages (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Susceptibilité accrue aux infections (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire](#)).
- APO-AZATHIOPRINE peut porter atteinte au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).
- Greffe  
Seuls des médecins expérimentés dans l'administration d'immunosuppresseurs et la prise en charge des greffes d'organes devraient prescrire APO-AZATHIOPRINE. Les sujets qui reçoivent le médicament doivent être traités dans un centre doté de l'équipement médical de soutien, de l'équipement de laboratoire et d'un personnel adéquat. 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 APO-AZATHIOPRINE s'impose. APO-AZATHIOPRINE ne doit être prescrit pour traiter la polyarthrite rhumatoïde que par des médecins expérimentés dans les traitements immunosuppresseurs.

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

#### Allogreffe rénale

La dose d'APO-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, à partir du moment de la greffe. APO-AZATHIOPRINE est habituellement administré en une seule dose quotidienne le jour même de la greffe, et, dans peu de cas, un à trois jours avant l'intervention. Souvent, on commence le traitement par APO-

AZATHIOPRINE en administrant par voie intraveineuse du sel sodique, puis on se sert de comprimés (à la même dose) après la période post-opératoire. L'administration par voie intraveineuse du sel sodique n'est indiquée que 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. La menace de rejet n'est pas une raison suffisante pour augmenter la dose d'APO-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**

APO-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 deux fois par jour. La dose peut être augmentée après 6 à 8 semaines de traitement, puis, par étapes, 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 de dose 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, habituellement de 6 à 8 semaines; un essai adéquat devrait donc durer au moins 12 semaines. Les patients dont l'état ne s'est pas amélioré après 12 semaines peuvent être considérés comme réfractaires au traitement. APO-AZATHIOPRINE peut être administré à long terme aux patients qui présentent une réponse clinique, mais il faut les surveiller étroitement; on doit aussi tenter de réduire graduellement la posologie afin de réduire le risque de toxicité. Le traitement d'entretien doit être maintenu à la dose efficace la moins élevée, et on peut réduire graduellement la dose administrée 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 APO-AZATHIOPRINE n'a pas été établie. On peut interrompre l'administration d'APO-AZATHIOPRINE brusquement, mais des effets différés peuvent survenir.

Pendant le traitement par APO-AZATHIOPRINE, le repos, la physiothérapie et les salicylates doivent être maintenus, mais la dose de corticostéroïdes peut être diminuée.

### **Utilisation dans les cas de dysfonctionnement rénal**

Les patients qui présentent une oligurie relative, notamment ceux qui souffrent de nécrose tubulaire pendant la période suivant immédiatement la greffe d'un rein de cadavre, peuvent présenter un retard dans la clairance de l'azathioprine ou de ses métabolites ou se montrer particulièrement sensibles à ce médicament, et on leur administre généralement des doses plus faibles.

### **Patients avec variante du gène NUDT15**

Les patients qui ont hérité un gène NUDT15 muté sont plus à risque de présenter une grave toxicité à la 6-mercaptopurine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Patients avec variante du gène NUDT15](#)). Ces patients exigent généralement une réduction de la dose; surtout pour ceux avec une variante de gène NUDT15 homozygote (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS : Patients avec variante du gène NUDT15](#)). Des épreuves génotypiques des

variantes du gène NUDT15 peuvent être envisagées avant d’instaurer un traitement par la 6-mercaptopurine. Dans tous les cas, une étroite surveillance des numérations globulaires s’impose.

## 5 SURDOSAGE

Les premiers symptômes sont la nausée et les vomissements, et les symptômes qui se manifestent plus tard sont la leucopénie, la thrombopénie, la nécrose hépatique et l’anorexie. En cas de surdosage, on doit surveiller le patient pour tout signe de toxicité. Le traitement d’une surdose d’azathioprine consiste à assurer les mesures de soutien habituelles, y compris la surveillance des signes vitaux et l’observation de l’état clinique du patient.

Il n’y a pas d’antidote propre à d’azathioprine en cas de surdose. L’azathioprine se lie aux protéines sériques dans une proportion d’environ 30 %, mais environ 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 en une seule dose 7 500 mg d’azathioprine. Les réactions toxiques immédiates ont été la nausée, 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 la transaminase glutamique oxaloacétique sérique (AST) et de la bilirubine sont revenues à la normale six jours après l’ingestion de la dose excessive.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d’administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé : 50 mg d’azathioprine	Amidon, cellulose microcristalline, lactose et stéarate de magnésium

### Description

APO-AZATHIOPRINE 50 mg comprimés sont jaune pâle, en forme d’arachide, plat, aux bords biseautés, avec une rainure et portant l’inscription “AZ 50 “ d’un côté et “ APO “ sur l’autre. APO-AZATHIOPRINE est offert en bouteilles de 100 comprimés.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#) au début de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

## 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 associé à APO-AZATHIOPRINE (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cancérogenèse et mutagenèse](#) et [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'aplasie 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 anormalement forte du nombre de leucocytes ou d'aplasie 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 en cas d'insuffisance rénale. On recommande d'interrompre le traitement s'il y a des signes d'hépatite toxique ou de stase biliaire.

Un bilan azoté négatif persistant a été observé chez certains patients prenant de l'azathioprine de façon continue; dans ces cas, on doit réduire la dose, car cela s'est révélé efficace pour corriger la situation.

L'emploi combiné d'azathioprine et d'un ARMM n'a pas fait l'objet d'études pour établir si une telle association présente des bienfaits additionnels ou des effets indésirables imprévus. On ne peut donc recommander l'administration de ces agents avec APO-AZATHIOPRINE.

L'immunisation par vaccin vivant peut causer une infection chez l'hôte immunodéprimé. On recommande donc aux patients de ne pas recevoir de vaccins contenant un organisme vivant jusqu'à ce que 3 mois se soient écoulés depuis la fin de leur traitement par l'azathioprine (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

## Cancérogenèse et mutagenèse

D'azathioprine est cancérogène et mutagène chez les humains et les animaux (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Les patients qui prennent un médicament immunosuppresseur, y compris l'azathioprine, en particulier les greffés qui ont reçu un traitement énergétique, sont davantage exposés au risque de présenter 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 des tumeurs lymphomateuses. Le risque accru semble être lié au degré et à la durée de l'immunosuppression.



On a signalé que l'interruption ou la réduction de l'immunosuppression pourrait être associée à une régression partielle des troubles lymphoprolifératifs. Un schéma thérapeutique contenant plusieurs immunosuppresseurs (dont des 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 établi non seulement par le régime immunosuppresseur, mais aussi par un nombre d'autres facteurs propres au patient. Le nombre d'agents immunosuppresseurs n'augmente pas nécessairement le risque de présenter 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 est recommandé habituellement aux patients qui présentent un risque accru de 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 chez les sujets atteints 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 aux azathioprine. Le risque accru de présenter des lymphomes non hodgkiniens chez les patients atteints d'arthrite rhumatoïde traités par immunosuppresseurs comparativement à la population générale semble être lié, du moins en partie, à la maladie en tant que telle. Cependant, on a signalé la présence de leucémie myélogène aiguë et des tumeurs solides chez les patients atteints d'arthrite rhumatoïde qui avaient reçu de l'azathioprine. Pour obtenir de plus amples renseignements sur le processus néoplasique chez les patients traités par azathioprine, voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#).

Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde ayant été traités antérieurement par des médicaments alkylants (cyclophosphamide, chlorambucil, melphalan ou autres) sont exposés à un risque de néoplasie trop élevé s'ils sont traités par APO-AZATHIOPRINE.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Il faut faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines potentiellement dangereuses.

### **Endocrinien et métabolisme**

L'administration de purines analogues (azathioprine et mercaptopurine) peut interférer avec la voie niacine, entraînant potentiellement une carence en acide nicotinique/pellagre. Peu de cas ont été signalés avec l'emploi de l'azathioprine; il s'agissait surtout de patients avec une MII (maladie de Crohn, colite ulcéreuse). Un diagnostic de pellagre devrait être considéré chez un

patient présentant une éruption pigmentée localisée (dermatite); une gastroentérite (diarrhée); et des déficits neurologiques généralisés, y compris un déclin cognitif (démence). On devrait envisager une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement par l'azathioprine d'après une minutieuse évaluation des bienfaits par rapport aux risques et on devrait initier des soins médicaux appropriés par la supplémentation de niacine/nicotinamide.

### **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 vasculite, 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 APO-AZATHIOPRINE. Ces symptômes sont toutefois réversibles dès l'interruption du médicament. Cette réaction peut réapparaître dans les heures qui suivent la réintroduction subséquente d'une seule dose d'APO-AZATHIOPRINE.

### **Hématologique**

Une leucopénie ou une thrombopénie sévère pourrait se déclarer chez les patients traités par APO-AZATHIOPRINE.

Une anémie macrocytaire et une hypoplasie médullaire sévère pourraient également survenir. Les toxicités hématologiques sont fonction de la dose et peuvent être plus sévères chez les patients qui ont reçu une allogreffe rénale et qui présentent des signes de rejet. Les patients traités par APO-AZATHIOPRINE devraient subir une formule sanguine complète, y compris des numérations plaquettaires, toutes les semaines pendant le premier mois de traitement, deux fois par mois pendant 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 pourrait observer une diminution tardive de l'hémogramme. Il peut également être nécessaire de réduire rapidement la posologie ou d'interrompre temporairement le traitement s'il y a chute rapide ou baisse persistante de la numération leucocytaire ou tout autre signe d'aplasie 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, peuvent être susceptibles de présenter une aplasie médullaire rapide après l'instauration du traitement par APO-AZATHIOPRINE. Ce problème pourrait être exacerbé par l'administration concomitante de médicaments qui inhibent la TPMT, tels que l'olsalazine, la mésalazine ou la sulfasalazine. De plus, 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 repérer tous les patients

à risque de toxicité sévère. Par conséquent, il faut continuer de surveiller étroitement les numérations sanguines.

### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

La cholestase de grossesse, y compris la mort foetale, a été signalée en association avec le traitement par l'azathioprine. Si une cholestase de grossesse survient, une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement devrait être envisagé selon l'évaluation au cas-par-cas du profil risques-bienfaits.

### **Immunitaire**

Les patients qui prennent d'azathioprine, administrés seuls ou en association avec d'autres immunosuppresseurs, en particulier les corticostéroïdes, présentent une plus grande sensibilité aux infections (par ex. les infections fongiques, virales et bactériennes), y compris des infections sévères ou atypiques par le virus de la varicelle, le zona et d'autres agents infectieux (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Les infections fongiques, virales, bactériennes et celles causées par des protozoaires peuvent être mortelles et doivent donc être traitées énergiquement. On devrait envisager de réduire la dose d'azathioprine ou de recourir à d'autres médicaments. L'infection par le virus varicelle-zona (VVZ; virus de la 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 de commencer à administrer un immunosuppresseur, le médecin prescripteur doit vérifier si le patient a des antécédents de VVZ. Des épreuves sérologiques peuvent servir à établir 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 l'apparition de la varicelle ou du zona. On pourrait envisager une immunisation passive par immunoglobuline varicelle-zona (IGVZ).

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

### **Hypersensibilité**

On ne devrait pas prescrire l'azathioprine aux patients qui ont des antécédents d'hypersensibilité à la 6-mercaptopurine.

### **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 auto-immunes, en particulier la maladie inflammatoire des intestins (MII). De plus, il semblerait que la susceptibilité de développer cette affection augmente avec la prise d'azathioprine. 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 virus Epstein-Barr (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 [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Il peut également potentialiser le blocage neuromusculaire produit par les agents dépolarisants comme la succinylcholine (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). On doit conseiller aux patients d'informer leur anesthésiste de leur traitement par l'azathioprine avant une chirurgie.

### **Inhibiteurs de la xanthine-oxydase**

Lorsque l'allopurinol, l'oxipurinol ou le thiopurinol sont administrés en concomitance avec l'azathioprine, la posologie de l'azathioprine doit être réduite au quart de la dose initiale (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

### **Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes**

L'effet précis du traitement par l'azathioprine sur la fertilité humaine reste inconnu. Dans les études sur les animaux, on a rapporté que d'azathioprine provoquaient une dépression temporaire de la spermatogenèse et une réduction de la viabilité et du nombre des spermatozoïdes chez la souris à des doses équivalentes à 10 fois la dose thérapeutique chez l'humain; le pourcentage d'accouplements fertiles a baissé lorsque les animaux recevaient 5 mg/kg<sup>2</sup>.

On a signalé que l'azathioprine avait causé une diminution temporaire de la spermatogenèse ainsi qu'une réduction de la viabilité et de la numération des spermatozoïdes chez les souris ayant reçu des doses dix fois supérieures à la dose thérapeutique chez l'humain. On a observé une réduction du taux d'accouplements fertiles chez les animaux ayant reçu 5 mg/kg<sup>2</sup> (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

### **Infections**

Les patients traités par la 6-mercaptopurine, seule ou en association avec d'autres immunosuppresseurs, dont les corticostéroïdes, ont démontré une sensibilité accrue aux infections virales, fongiques et bactériennes, y compris les infections graves ou atypiques, et la réactivation virale. La maladie infectieuse et les complications peuvent être plus graves chez ces patients que chez les patients non traités.

On doit prendre en considération toute exposition antérieure, voire effectuer des tests sérologiques, en lien avec des affections comme le zona et l'hépatite B.

### **Patients avec variante du gène NUDT15**

Les patients qui ont hérité un gène NUDT15 muté sont plus à risque de présenter une grave toxicité à la 6-mercaptopurine, telle qu'une leucopénie et une alopecie précoces par suite d'un

traitement par doses conventionnelles de thiopurine. Ces patients ont généralement besoin d'une réduction de la dose, surtout ceux qui avec une variante de gène NUDT15 homozygote (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

La fréquence de NUDT15 c.415C>T présente une variabilité ethnique d'environ 10 % en Asie occidentale, 4 % chez les Hispaniques, 0,2 % chez les Européens et 0 % chez les Africains. Dans tous les cas, une étroite surveillance des numérations globulaires s'impose.

## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1 Femmes enceintes

Comme aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été effectuée chez la femme enceinte, APO-AZATHIOPRINE ne doit pas être administré aux femmes enceintes ou susceptibles de le devenir bientôt sans que les risques et les avantages du traitement n'aient été soigneusement évalués.

APO-AZATHIOPRINE peut nuire au fœtus s'il est administré à une femme enceinte.

APO-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 APO-AZATHIOPRINE pendant la grossesse. Si ce médicament est administré pendant la grossesse ou si la patiente devient enceinte pendant la prise de ce médicament, on doit la prévenir 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 faible poids à la naissance par suite de l'exposition de la mère à l'azathioprine, surtout lorsque ce médicament est 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.

D'azathioprine s'est avéré 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 (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Une leucopénie ou une thrombopénie a été signalée 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 pendant la grossesse.

Une immunité limitée ainsi que d'autres anomalies ont été relevées chez quelques nourrissons nés de mères ayant reçu une allogreffe du rein, traitées par d'azathioprine. Dans un rapport détaillé du cas 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 bébé 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 état d'un nourrisson présentant une myéloméningocèle importante dans la région lombaire supérieure, une dislocation bilatérale des hanches ainsi que des pieds bots varus équins. Le père suivait un traitement prolongé par l'azathioprine.

La cholestase de grossesse, y compris la mort foetale, a été signalée en association avec le traitement par l'azathioprine. La surveillance du 6-méthyl-mercaptopurine (6-MMP) devrait être considérée en présence de prurit avec un taux élevé d'acides biliaires sériques totaux chez la mère pendant le deuxième trimestre de la grossesse pour établir un diagnostic précoce et minimiser l'impact sur le fœtus. Si une cholestase de grossesse survient, une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement devrait être envisagé selon l'évaluation au cas-par-cas du profil risques-bienfaits (voir [7 Hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

### 7.1.2 Allaitement

L'administration d'APO-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. Étant donné la tumorigénicité connue 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.

### 7.1.3 Enfants

**Enfants (< 18 ans) :** Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

### 7.1.4 Personnes âgées

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

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Les principaux effets toxiques pouvant être graves que l'azathioprine peut entraîner sont hématologiques et gastro-intestinaux. Les risques de surinfection et de néoplasie sont également importants (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

La fréquence et la gravité des effets indésirables dépendent de la dose et de la durée du traitement par d'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 dans des études portant sur d'azathioprine dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

## 8.2 Effets indésirables observés dans les études 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 qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

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

Effet toxique	Allogreffe rénale	Polyarthrite rhumatoïde
Leucopénie (quel que soit le degré)	> 50 %	28 %
< 2 500/mm <sup>3</sup>	16 %	5,3 %
Infections	20 %	< 1 %
Néoplasie		
Lymphomes	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'une étude, 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 d'établir dans quelle proportion l'augmentation du risque est attribuable à la dose d'azathioprine ou à d'autres traitements (p. ex. les agents alkylants) administrés aux patients déjà traités par l'azathioprine.

### Hématologique

La leucopénie ou la thrombopénie, ainsi que rarement l'agranulocytose, la pancytopénie et

l'anémie aplasique, sont fonction de la dose administrée; elles peuvent se manifester tardivement pendant le traitement par APO-AZATHIOPRINE. Une réduction de la dose ou l'interruption temporaire du traitement permet de faire disparaître ces effets toxiques. Ces effets indésirables surviennent surtout chez les patients sujets à la myélotoxicité, par exemple les sujets qui présentent un déficit en enzyme TPMT (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)) ou une insuffisance rénale ou hépatique, ou encore chez les sujets qui n'ont pas réduit la dose d'azathioprine lors de la prise concomitante d'allopurinol (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Une infection peut être la manifestation secondaire d'une suppression de la moelle osseuse 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 ou des saignements ont été rapportés chez des patients traités par d'azathioprine.

### **Gastro-intestinal**

Des nausées et des vomissements peuvent survenir au cours des premiers mois du traitement par d'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 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, vasculite, dysfonctionnement hépatique, cholestase et myalgies (voir [7 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**

Qu'elles soient virales, fongiques ou bactériennes, les infections 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

### **Hépatique**

Une toxicité hépatique se manifestant par une augmentation des concentrations sériques de la phosphatase alcaline, de la bilirubine ou des transaminases peut se produire pendant un traitement comprenant des thiopurines, y compris de l'azathioprine et 6-mercaptopurine. On sait que l'hépatite toxique avec stase biliaire se manifeste chez les allogreffés. L'hépatotoxicité a été peu fréquente chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde traités par d'azathioprine (moins de 1 %). L'hépatotoxicité consécutive à la greffe se produit le plus souvent moins de 6 mois après la greffe, et elle est, en règle générale, réversible après l'interruption du traitement par d'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 d'azathioprine pour une panuvéite. Les examens histologiques ont fait état de dilatation sinusoidale, de péliose hépatique, de maladie veino-occlusive et d'hyperplasie nodulaire



régénérative. La mesure 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 APO-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.

### **8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques**

D'autres effets cliniques indésirables liés à une faible fréquence ont été observés, tels qu'éruptions cutanées, alopecie, fièvre, arthralgies, diarrhée, stéatorrhée, bilan azoté négatif, pneumonie interstitielle réversible, infections bactériennes et virales, et infections associées à la neutropénie.

### **Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés (y compris kystes et polypes)**

On a fait état de rares cas de néoplasmes, (fréquence rare  $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) y compris des troubles lymphoprolifératifs, des cas de cancer de la peau (avec ou sans mélanome), des sarcomes (de Kaposi ou non), des cancers localisés du col de l'utérus, des leucémies myéloïdes aiguës et des syndromes myélodysplasiques (certains associés à des aberrations chromosomiques).

### **8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché**

En plus des signalements d'effets indésirables provenant des essais cliniques, les réactions indésirables suivantes ont été repérées en lien avec l'emploi de l'azathioprine après son homologation. Comme ces manifestations ont été signalées de façon volontaire par une population de taille inconnue, il est impossible d'en estimer la fréquence. Ces manifestations ont été considérées comme étant de possibles effets indésirables en raison d'une combinaison de la gravité, de la fréquence des signalements ou en raison d'une possible relation causale avec le traitement.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : syndrome de Sweet (dermatose aiguë fébrile neutrophilique); syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (y compris kystes et polypes) : des cas de lymphome T hépatosplénique (LTHS) ont été signalés.

Infections et infestations : des cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) ont été signalés par suite de l'utilisation d'azathioprine.

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité, érythème noueux.

Examens physiques et épreuves de laboratoire : anomalies des examens de la fonction hépatique.

Carence en acide nicotinique/pellagre et cholostase de grossesse.

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

**Vaccins :** L'activité immunosuppressive de l'azathioprine peut entraîner une réponse atypique et possiblement délétère aux vaccins à virus vivant. On recommande donc aux patients de ne pas recevoir de vaccins à virus vivant pendant au moins 3 mois après la fin du traitement par l'azathioprine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

**Allopurinol/oxipurinol/thiopurinol et autres 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 ou le thiopurinol, sont administrés en concomitance avec l'azathioprine, la posologie de l'azathioprine doit être réduite au quart de la dose initiale. Tout ajustement subséquent de la dose d'azathioprine devrait être fait en fonction de la réponse thérapeutique et en tenant compte de tout effet toxique. D'autres inhibiteurs de la xanthine oxydase, tels que le fébuxostat, peuvent réduire le métabolisme de l'azathioprine. L'administration concomitante n'est pas recommandée, car les données sont insuffisantes pour établir une réduction adéquate de la dose.

**Autres agents touchant la myélopoïèse :** Les médicaments susceptibles de perturber la formation des leucocytes y compris 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 :** Il a été signalé que l'administration d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine pour maîtriser l'hypertension chez des patients traités par l'azathioprine avait provoqué une anémie et une leucopénie sévère.

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

**Myorelaxants non dépolarisants :** Des données cliniques montrent que d'azathioprine annulent les effets des myorelaxants non dépolarisants, comme le curare, la d-tubocurarine et le pancuronium. Des données expérimentales confirment que l'azathioprine renverse le

blochage neuromusculaire produit par la d-tubocurarine et démontrent que l'azathioprine potentialise le blocage neuromusculaire causé par la succinylcholine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Puisqu'il existe des données probantes *in vitro* selon lesquelles les dérivés de l'acide aminosalicilylique (p. ex. olsalazine, mésalazine ou sulfasalazine) inhibent la TPMT, ces médicaments doivent être administrés avec prudence aux patients qui reçoivent un traitement concomitant par l'azathioprine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

**Infliximab** : On a observé une interaction entre l'azathioprine et l'infliximab. Les patients recevant un traitement continu par l'azathioprine ont présenté des augmentations transitoires des taux de 6-TGN (nucléotide 6-thioguanine, un métabolite actif de l'azathioprine) et une réduction de la numération moyenne des leucocytes au cours des premières semaines suivant la perfusion d'infliximab, numération qui est revenue aux valeurs antérieures après 3 mois.

### 9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions entre l'azathioprine et les aliments n'ont pas été établies.

### 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions entre l'azathioprine et des produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

### 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Les interactions de l'azathioprine avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

#### Survie de l'allogreffe

Bien que l'utilisation de l'azathioprine pour inhiber le rejet de l'allogreffe rénale soit bien établie, son mode d'action reste quelque peu obscur. 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 par rapport à la stimulation antigénique ou à 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. La réponse aux vaccins de ces patients est inférieure à la normale; ils

ont un petit nombre de lymphocytes T et leurs globules sanguins périphériques phagocytent de manière anormale; toutefois leurs réactions aux agents mitogènes, leurs concentrations d'immunoglobulines sériques et leur réponse par anticorps secondaire sont habituellement normales.

### Réponse immuno-inflammatoire

L'azathioprine fait disparaître les manifestations pathologiques ainsi que la pathologie sous-jacente 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, les tests indiquant que l'hypersensibilité retardée et la cytotoxicité cellulaire sont supprimées dans une plus large mesure que la production des anticorps. Dans 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. Chez les modèles animaux, les effets tant thérapeutiques qu'immunosuppresseurs sont proportionnels à la dose. L'azathioprine est considérée comme un médicament à action lente, et ses effets peuvent persister après l'interruption du médicament.

## 10.2 Pharmacodynamie

Dans la perspective où Schwartz et ses collaborateurs avaient observé que la mercaptopurine inhibait la réponse immunitaire chez le lapin qui avait reçu des injections de sérum-albumine bovine, les effets de l'azathioprine sur la formation des anticorps ont été évalués.

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, jusqu'à la dose maximale tolérée (60 mg/kg) dans le schéma posologique utilisé (injection intrapéritonéale pendant 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.

Un autre indice qui pourrait laisser croire qu'une partie de l'action de l'azathioprine pourrait être due à sa réaction avec les composés sulfhydryles est la potentialisation de ses effets anti-immunitaires par l'administration simultanée de busulfan. (Busulfan, un composé reconnu pour réagir avec les groupements sulfhydryles dans les tissus). Par conséquent, l'association d'azathioprine (10 mg/kg) et de busulfan (30 mg/kg) a inhibé de façon marquée la réponse immunitaire, tandis que la dose minimale efficace de l'azathioprine administrée seule est de 25 mg/kg, et que le busulfan administré seul est inactif à la dose maximale tolérée de 40 mg/kg. L'association de mercaptopurine (25 mg/kg) et de busulfan (25 mg/kg) est, elle aussi, inactive.

## 10.3 Pharmacocinétique

**Distribution :**

Le volume de distribution à l'état d'équilibre (VDeq) de l'azathioprine est inconnu. Le VDee 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 dans tout l'organisme (et pas seulement par le 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 <sup>35</sup>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; il s'agit de la demi-vie de tous ses métabolites marqués au <sup>35</sup>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 concentrations dans le sang sont peu utiles dans l'appréciation du traitement, car l'importance et la durée des effets sont fonction des taux des nucléotides thiopuriques dans les tissus plutôt que du taux du médicament dans le plasma. 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 d'azathioprine ni de mercaptopurine 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 qui prennent allopurinol explique la nécessité de modifier la dose d'azathioprine dans ces cas (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Inhibiteurs de la xanthine-oxydase](#) et [9 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 biologique ou la toxicité du médicament; néanmoins, dans les cas d'atteinte rénale, la dose est habituellement réduite.

**Variante du gène NUDT15 R139C (NUDT15 c.415C>T)**

De récentes études indiquent qu'il y a une forte association entre la variante du gène NUDT15, NUDT15 c.415C>T [p.Arg139Cys] (également appelée NUDT15 R139C [rs116855232]), qui, croit-on, entraîne une perte de fonction de l'enzyme NUDT15 et une toxicité médiée par la thiopurine comme la leucopénie et l'alopécie. La fréquence de NUDT15 c.415C>T présente une variabilité ethnique de 9,8 % en Asie occidentale, de 3,9 % chez les Hispaniques, de 0,2 % chez les Européens et de 0 % chez les Africains, ce qui indique un risque plus élevé pour la population asiatique. Les patients avec une variante NUDT15 homozygote (allèles à risque

NUDT15 T) courent un risque de toxicité par la thiopurine plus élevé comparativement aux homozygotes C.

La réduction des doses de thiopurine chez les patients porteurs de variantes NUDT15 peut réduire leur risque de toxicité. Par conséquent, il faut procéder à une analyse génotypique pour établir le génotype du gène NUDT15 chez tous les patients, y compris les enfants, avant d'entamer un traitement par la thiopurine (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique, Patients avec variante du gène NUDT15](#)). On recommande au médecin prescripteur d'établir si une réduction de la dose s'impose ou non, d'après la réponse du patient au traitement ou selon son profil génétique.

Les patients avec une variante du gène NUDT15 et des enzymes TPMT sont significativement moins tolérants aux thiopurines que ceux qui présentent des allèles à risque dans seulement un de ces deux gènes.

Le mode d'action précis de la toxicité liée au traitement par la thiopurine en association avec les gènes NUDT15 reste à élucider.

### **Élimination**

Après l'administration par voie orale de 100 mg de 35S-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/m<sup>2</sup> et sa demi-vie est de 0,9 heure.

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

## **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**

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

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Les comprimés doivent être renvoyés au fabricant pour être détruits. Des précautions appropriées s'imposent pour emballer ces produits en vue de leur transport.

Toute matière qui est 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.

## PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

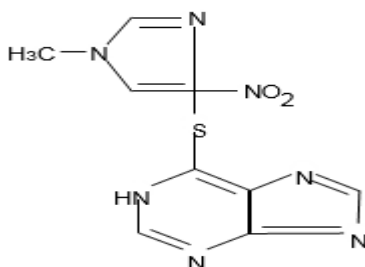
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : Azathioprine

Nom chimique :  
 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 et masse moléculaire : C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>S 277,27 g/mol

Formule de structure :



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, légèrement soluble dans des acides minéraux dilués et très légèrement soluble dans l'alcool et dans le chloroforme.



## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Essais cliniques par indication

#### 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 de l'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. Elle ne doit être administrée qu'aux patients atteints d'une maladie érosive, active et sévère qui ne réagit pas à la prise en charge traditionnelle comme le repos, l'acide acétylsalicylique ou d'autres agents non stéroïdiens ou des antirhumatismaux modificateurs de la maladie (ARMM). Pendant la prise d'azathioprine, le repos, la physiothérapie et les salicylates doivent être maintenus, mais la dose de corticostéroïdes peut être réduite. L'emploi combiné d'azathioprine et d'un ARMM n'a pas fait l'objet d'études pour établir si une telle association présente des bienfaits additionnels ou des effets indésirables imprévus. L'administration de ces agents avec de l'azathioprine n'est donc pas recommandée.

### 14.3 Études de biodisponibilité comparatives

#### Étude chez des sujets à jeun

Une étude biodisponibilité comparative à deux traitements, deux périodes, à dose unique, bidirectionnelle et croisée, comparant les comprimés d'APO-AZATHIOPRINE (Apotex Inc.) 50 mg IMURAN en comprimés de 50 mg a été menée chez 44 sujets adultes en bonne santé et à jeun. Les données de biodisponibilité comparatives, basées sur le métabolite actif de l'azathioprine (6-mercaptopurine), sont résumées dans le tableau ci-dessous :

#### RÉSUMÉ DES ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

6-mercaptopurine (1 x 50 mg azathioprine) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre pharmacocinétique	Substance à l'étude <sup>1</sup>	de référence <sup>2</sup>	% Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 95 %
ASC <sub>T</sub> (ng·h/mL)	27,75 31,59 (52,42)	28,98 30,86 (34,64)	95.8	84.5 – 108.5

6-mercaptopurine (1 x 50 mg azathioprine) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre pharmacocinétique	Substance à l'étude <sup>1</sup>	de référence <sup>2</sup>	% Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 95 %
ASC <sub>i</sub> (ng·h/mL)	33,56 37,31 (45,10)	34,78 36,45 (31,33)	96,5	86,8 – 107,3
C <sub>max</sub> (ng/mL)	15,16 18,10 (63,20)	16,74 18,75 (42,09)	90,6	76,6 – 107,1
T <sub>max</sub> (h) <sup>3</sup>	1,33 (71,41)	1,25 (66,65)		
T <sub>1/2</sub> (h) <sup>3</sup>	1,51 (35,22)	1,52 (31,50)		

<sup>1</sup> APO-AZATHIOPRINE (azathioprine) comprimés, 50 mg (Apotex Inc.)

<sup>2</sup> PrIMURAN<sup>MD</sup> (azathioprine) comprimés, 50 mg (Glaxo Wellcome Inc., Canada)

<sup>3</sup> Exprimé en tant que moyenne arithmétique (CV%) uniquement.

#### Étude chez des sujets non à jeun

Une étude de biodisponibilité comparative à deux traitements, deux périodes, à dose unique, bidirectionnelle et croisée, comparant les comprimés de 50 mg d'APO-AZATHIOPRINE (Apotex Inc.) et IMURAN comprimés de 50 mg, a été menée chez 47 sujets adultes en bonne santé et non à jeun. Les données de biodisponibilité comparatives, basées sur le métabolite actif de l'azathioprine (6-mercaptopurine), sont résumées dans le tableau ci-dessous :

#### RÉSUMÉ DES ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

6-mercaptopurine (1 x 50 mg azathioprine) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre pharmacocinétique	Substance à l'étude <sup>1</sup>	de référence <sup>2</sup>	% Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 95 %
ASC <sub>T</sub> (ng·h/mL)	16,11 17,74 (44,9)	17,64 19,00 (39,0)	91,1	83,5 – 99,4
ASC <sub>i</sub> (ng·h/mL)	23,60 24,76 (31,8)	22,78 24,10 (34,5)	98,6	88,8 – 109,5
C <sub>max</sub> (ng/mL)	6,93 8,30 (69,8)	7,81 8,87 (54,4)	89,6	77,3 – 103,8
T <sub>max</sub> (h) <sup>3</sup>	1,85 (59,6)	1,79 (54,0)		

6-mercaptopurine (1 x 50 mg azathioprine) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre pharmacocinétique	Substance à l'étude <sup>1</sup>	de référence <sup>2</sup>	% Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 95 %
T <sub>1/2</sub> (h) <sup>3</sup>	2,22 (31,2)	2,07 (43,2)		

<sup>1</sup> APO-AZATHIOPRINE (azathioprine) comprimés, 50 mg (Apotex Inc.)

<sup>2</sup> PrIMURAN<sup>MD</sup> (azathioprine) comprimés, 50 mg (Glaxo Wellcome Inc., Canada)

<sup>3</sup> Exprimé en tant que moyenne arithmétique (CV%) uniquement.

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

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 DL<sub>50</sub> 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 DL<sub>50</sub> 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 DL<sub>50</sub>, et même à la DL<sub>100</sub>, 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 DL<sub>50</sub> 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 deux doses les plus élevées (60 mg/kg de poids corporel par jour et 180 mg/kg de poids corporel par jour ajoutés aux aliments), 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 qui ont survécu aux six mois de traitement n'a accusé de dyscrasie sanguine ni d'anomalies histologiques.

Les chiens ayant reçu 1 ou 2 mg/kg de poids corporel par jour par voie orale pendant 18 semaines ont présenté un gain pondéral normal et n'ont montré aucune modification d'ordre hématologique. Des 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'aplasie 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 qui ont survécu à une dose de 4 mg/kg/jour ont présenté à l'autopsie des poumons décolorés et marbrés, 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 à qui on avait administré 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 leucocytémie normale pendant plusieurs mois après l'étude; le nombre de globules rouges a légèrement baissé à 3,7 millions deux semaines après l'administration de la dernière dose, mais il est progressivement revenu 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 pendant 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 pendant 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 constatées.

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 qu'on ait habituellement observé le rétablissement partiel de ces anomalies biochimiques, 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 %) inscrits au Registre.

### **Mutagénicité**

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

### **Études sur la cancérogénicité**

**Rats :** L'azathioprine a été administrée par voie orale dans l'alimentation 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<sup>e</sup> 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.

Une 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 été considérés comme pouvant être significatifs.

**Souris :** Une étude a été menée pour établir les effets cancérogènes de l'azathioprine administrée par voie orale dans l'alimentation de souris pendant 18 mois. Cette étude a porté sur 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 trois 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<sup>e</sup> et la 38<sup>e</sup> semaine dans le groupe ayant reçu les doses élevées (10 mg/kg/jour). Dans les autres groupes, le médicament mêlé à l'alimentation 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 souris ayant reçu des doses élevées (10 mg/kg/jour) et des souris 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 l'alimentation 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. On a observé une pâleur des muqueuses, probablement provoquée par de l'anémie. Des différences significatives dans la consommation alimentaire et dans le poids corporel ont été observées périodiquement, mais elles n'étaient pas constamment présentes tout au long de l'étude.

Le nombre de nodules cliniquement palpables était semblable dans les groupes témoins et dans les groupes de souris traitées. 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 kystique 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 fréquence accrue de lymphosarcomes chez les femelles prenant une dose d'azathioprine s'est également traduite par une augmentation significative ( $p < 0,01$ ) du nombre de tumeurs malignes ou du nombre total de tumeurs malignes et bénignes. Dans le groupe de souris mâles traitées, la fréquence des tumeurs malignes ou le total 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 de 24 (58 %) souris C57BL. L'immunosuppression obtenue avec l'azathioprine chez des souris NZB X NZW souffrant de néphrite lupique a également augmenté la fréquence des lymphosarcomes. Étant donné ce qui précède, on peut conclure que les lymphosarcomes observés au cours de cette étude chez les souris traitées pourraient être attribuables à l'immunosuppression exercée par l'azathioprine.

Un nombre plus élevé de carcinomes spinocellulaires 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 chacun des 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 cancérogénicité 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.

## Études de tératologie

Des études de reproduction ont été effectuées sur diverses espèces. Des études menées sur des rates, souris et lapines gravides prenant 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 fœtales. L'administration d'azathioprine chez des rates gravides et chez une souche de souris n'a pas causé d'anomalies congénitales importantes. Cependant, les études effectuées sur des lapines et des souris Swiss-Webster gravides 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 relevé chez les lapines à 10 mg/kg de poids corporel/jour.

## 17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. PRIMURAN<sup>MD</sup>, Comprimés d'azathioprine, 50 mg, numéro de contrôle de la présentation 273848, monographie de produit, Aspen Pharmacare Canada Inc. 27 septembre 2023.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

### LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### Pr APO-AZATHIOPRINE

#### Comprimés d'azathioprine

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **APO-AZATHIOPRINE** 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. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**APO-AZATHIOPRINE**.

#### Mises en garde et précautions importantes

- **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 de globules blancs et de plaquettes, ce qui peut augmenter votre risque d'infections et de saignements et d'ecchymoses inhabituels;**
- **peut causer un risque pour les fœtus lorsqu'il est administré à des femmes enceintes;**
- **doit être prescrit par des médecins qui ont l'expérience des traitements par immunosuppresseurs ainsi que de la prise en charge d'une greffe d'organes.**

#### Pour quoi APO-AZATHIOPRINE est-il utilisé?

APO-AZATHIOPRINE est utilisé chez les adultes :

- avec d'autres médicaments pour prévenir le rejet de rein après une greffe;
- chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde qui ne peuvent pas être traités par d'autres médicaments et traitements.

#### Comment APO-AZATHIOPRINE agit-il?

APO-AZATHIOPRINE 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 greffe. Il aide aussi à traiter la polyarthrite rhumatoïde, une affection où votre système immunitaire réagit contre votre propre organisme (maladies auto-immunes).

#### Quels sont les ingrédients dans APO-AZATHIOPRINE?

Ingrédients médicinal : Azathioprine



Ingrédients non médicinaux : Amidon, cellulose microcristalline, lactose et stéarate de magnésium

**APO-AZATHIOPRINE est disponible sous les formes posologiques suivantes :**

Comprimés : 50 mg

**Ne prenez pas APO-AZATHIOPRINE si :**

- Vous êtes allergique à l'azathioprine ou à tout autre ingrédient qui entre dans la composition d'APO-AZATHIOPRINE (voir [Quels sont les ingrédients dans APO-AZATHIOPRINE?](#) ci-dessus).

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

- si vous souffrez de polyarthrite rhumatoïde et avez déjà été traité par des médicaments alkylants (cyclophosphamide, chlorambucil, melphalan ou autres);
- si vous souffrez d'une maladie hépatique ou rénale;
- si on vous a informé que vous êtes atteint d'un cancer, quel qu'il soit;
- si vous souffrez d'une condition dans laquelle votre corps produit trop peu d'une substance chimique appelée thiopurine méthyltransférase (TPMT);
- si on vous a dit que vous avez hérité d'un gène NUDT15 muté;
- si vous n'avez jamais eu la varicelle ou le zona;
- si vous avez déjà eu la varicelle ou l'hépatite B (une maladie hépatique causée par un virus);
- si vous allez subir une intervention chirurgicale. Les médicaments, y compris la tubocurarine ou la succinylcholine, utilisés comme relaxants musculaires pendant l'intervention peuvent interagir avec APO-AZATHIOPRINE : vous devriez informer votre médecin que vous prenez APO-AZATHIOPRINE avant l'intervention;
- si vous êtes enceinte. Vous ne devez pas prendre APO-AZATHIOPRINE pendant la grossesse : ce médicament pourrait nuire à votre enfant à naître;
- si vous planifiez concevoir un enfant – discutez-en avec votre médecin, que vous soyez un homme ou une femme;
- si vous allaitez. L'ingrédient dans APO-AZATHIOPRINE peut passer dans le lait maternel;
- si vous planifiez recevoir un vaccin. Vous ne devriez pas recevoir de vaccin à virus vivant pendant la prise d'APO-AZATHIOPRINE;
- si vous avez déjà présenté une réaction allergique à la mercaptopurine, un médicament utilisé pour traiter certains cancers.

**Autres mises en garde à connaître :**

**Généralités** : Si vous recevez un traitement immunosuppresseur, la prise d'APO-AZATHIOPRINE pourrait accroître vos risques de présenter certains types de cancer appelés troubles lymphoprolifératifs. Ces cancers touchent 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 présenter des tumeurs, y compris le cancer de la peau. Conséquemment, si vous prenez APO-AZATHIOPRINE, 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 prennent APO-AZATHIOPRINE seul ou en association avec d'autres immunosuppresseurs, en particulier les corticostéroïdes, sont davantage 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. On vous recommande donc d'éviter le contact avec des personnes atteintes de varicelle ou de zona. Informez votre médecin sans tarder si vous entrez en contact avec quelqu'un qui a la varicelle ou le zona.

**Hypersensibilité gastro-intestinale** : On a rapporté des cas de nausées et de vomissements chez les patients qui prennent APO-AZATHIOPRINE.

### **Infections**

Vous serez plus susceptible de contracter une infection virale, fongique ou bactérienne pendant la prise d'APO-AZATHIOPRINE. Si vous contractez une infection, elle peut devenir plus grave. Parlez à votre médecin si vous avez des questions au sujet des infections pendant que vous prenez ou recevez APO-AZATHIOPRINE.

### **Mutation du gène NUDT15**

Informez votre médecin avant de commencer à prendre APO-AZATHIOPRINE si vous avez hérité un gène NUDT15 muté. Le gène NUDT15 contribue à la biotransformation de l'azathioprine dans l'organisme. Si vous avez hérité de cette mutation, vous êtes plus à risque de contracter des infections et de perdre vos cheveux. Votre médecin pourrait devoir réduire votre dose d'APO-AZATHIOPRINE.

**Fertilité** : On ignore si APO-AZATHIOPRINE influe sur la fertilité des humains. Lors des expériences sur les animaux, APO-AZATHIOPRINE a réduit la fertilité des animaux qui se sont accouplés. Il a également réduit la viabilité et le nombre des spermatozoïdes chez les animaux mâles. Discutez-en avec votre médecin si vous avez des questions au sujet de votre fertilité pendant que vous prenez ou recevez APO-AZATHIOPRINE.

**Vaccins** : Vous ne devriez pas recevoir de vaccins à virus vivant pendant que vous prenez ou recevez APO-AZATHIOPRINE. Ils pourraient provoquer une infection. Vous devriez attendre au moins 3 mois après avoir cessé de prendre APO-AZATHIOPRINE avant de recevoir un vaccin à

virus vivant. Parlez à votre médecin si vous avez des questions quant aux vaccins que vous pouvez recevoir pendant la prise d'APO-AZATHIOPRINE.

**Démangeaisons pendant la grossesse :** Vous devez en informer votre médecin sans tarder si vous présentez des démangeaisons excessives et intenses, sans éruption cutanée, pendant votre grossesse, surtout au cours du deuxième trimestre. Vous pourriez aussi avoir des nausées, et une perte d'appétit en plus des démangeaisons, ce qui est indicatif d'une condition appelée cholestase de grossesse (condition qui affecte le foie pendant la grossesse). Votre médecin pourrait commander des analyses sanguines pendant que vous prenez de l'azathioprine et en fonction des résultats de ces analyses, il ou elle pourrait modifier votre dose d'azathioprine ou cesser complètement traitement.

**Carence en vitamine B3 :** Avisez votre médecin immédiatement si vous présentez une diarrhée, une éruption pigmentée localisée (dermatite), et un déclin de votre mémoire, votre raisonnement ou autres capacités de réflexion (démence) car ces symptômes pourraient suggérer une carence en vitamine B3 (carence en acide nicotinique/pellagre). Votre médecin vous prescrira vraisemblablement des suppléments vitaminiques (niacine/nicotinamide) pour aider à améliorer votre état.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les médicaments alternatifs.**

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

- les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine comme le captopril (utilisés pour traiter l'hypertension et l'insuffisance cardiaque);
- le triméthoprime et le sulfaméthoxazole (utilisés pour traiter les infections bactériennes) – également connus sous le nom de SEPTRA<sup>MD</sup>;
- l'allopurinol, l'oxipurinol et 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 méسالazine, l'olsalazine ou la sulfasalazine (utilisées pour traiter la colite ulcéreuse);
- les vaccins à virus vivant;
- l'infliximab (utilisé pour traiter des maladies auto-immunes).

**Comment prendre APO-AZATHIOPRINE :**

**Renseignements importants :** Les comprimés doivent être manipulés avec soin. Consultez votre médecin ou votre pharmacien pour les instructions relatives à la manipulation sûre de ce produit.

- Il est important de prendre les comprimés au bon moment.
- Vous devez les prendre exactement comme votre médecin vous l'a indiqué.
- Avalez le comprimé **entier** avec de l'eau. Vous **ne** devez **PAS** briser le comprimé.
- Vous pourriez vous sentir mal (avoir la nausée) lorsque vous commencerez à prendre APO-AZATHIOPRINE. Dans ce cas, votre médecin pourrait vous dire de prendre les comprimés après un repas pour soulager cette réaction.

**Épreuves de laboratoire :** De temps à autre, pendant que vous prenez APO-AZATHIOPRINE (comprimés d'azathioprine USP), votre médecin vous demandera de subir des analyses de sang, afin de vérifier votre numération globulaire et de modifier votre dose au besoin.

**Dose habituelle chez l'adulte :**

Grefte de rein : Une dose initiale pouvant atteindre 5 mg/kg de votre poids corporel est généralement administrée le premier jour du traitement. Vous recevrez ensuite une dose d'entretien d'APO-AZATHIOPRINE; elle sera vraisemblablement de 1 à 3 mg/kg par jour, en fonction de votre poids corporel.

Polyarthrite rhumatoïde : Si vous recevez APO-AZATHIOPRINE pour traiter la polyarthrite rhumatoïde, la dose initiale devrait être d'environ 1 mg/kg de poids corporel. Selon la réponse au traitement, il est possible que la dose soit ajustée jusqu'à l'obtention d'une dose d'entretien optimale.

**Surdosage :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'APO-AZATHIOPRINE, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée :**

Si vous oubliez de prendre une dose, ne prenez pas de comprimés supplémentaires pour compenser la dose ou les doses manquées. Lorsque vous vous en rendez compte, prenez la dose suivante au moment prévu et continuez comme avant. Parlez le plus tôt possible à votre médecin au sujet de ces doses oubliées.

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

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez APO-AZATHIOPRINE. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires comprennent les suivants :

- bosses rouges et sensibles sur vos tibias;
- perte de cheveux – les cheveux repoussent dans la plupart des cas, même si l'on continue à prendre APO-AZATHIOPRINE. Si vous êtes inquiet, informez-vous auprès de votre médecin.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>Courant</b> fièvre ou infection après la greffe		✓	
ecchymose (bleu) ou saignement inattendus		✓	
nausées		✓	
<b>Rare</b> 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			✓
problèmes rénaux			✓
sensation de faiblesse, surtout en position debout			✓
diarrhée grave ou douleur abdominale tout signe de fièvre et d'infection (mal de gorge et douleurs buccales)			✓
<b>Infection des voies urinaires</b> (infection du système urinaire, y compris les reins, les uretères, la vessie et l'urètre) : douleur ou sensation de brûlure au moment d'uriner, besoin fréquent d'uriner, sang dans l'urine, douleur dans le bassin, urine qui sent fort, urine trouble.			✓
<b>Réactions cutanées graves :</b>  Syndrome de Stevens-Johnson (SJS) : symptômes pseudo-grippaux, éruption cutanée, souvent accompagnée de			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<p>cloques ou de lésions et desquamation de la peau dans les jours suivant la formation des cloques</p> <p>Nécrolyse épidermique toxique (NET) : symptômes pseudo-grippaux, rougeur de la peau, décollement de la peau (couche épidermique)</p> <p>Dermatose aiguë neutrophilique fébrile également connue sous le nom de syndrome de Sweet (une grave affection inflammatoire de la peau) : fièvre, petites bosses rouge foncé douloureuses ou petites ampoules sur le visage, le cou, les bras, les jambes ou les mains, lésions de la peau et de la bouche, décoloration de la peau, enflure de la peau, douleur des muscles ou des articulations, fatigue</p>			
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'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

#### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

**Entreposage :**

- 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 ramener les comprimés qui restent à votre pharmacien pour qu'il en dispose correctement. Gardez-les uniquement si votre médecin vous dit de les conserver.

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

**Pour en savoir davantage au sujet d'APO-AZATHIOPRINE :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<https://www.apotex.com/ca/fr/products>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant été rédigé par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 22 mai 2024