

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Mis à jour : 09/02/2010

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

IMUREL 25 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Azathioprine25,00 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, [voir rubrique 6.1](#).

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- **Transplantation d'organes:** prévention du rejet du greffon en association avec des corticostéroïdes ou d'autres agents immunodépresseurs.
- **Maladies dysimmunitaires:** traitement du lupus érythémateux systémique, polyarthrite rhumatoïde sévère, hépatite autoimmune, (à l'exclusion des maladies virales), purpura thrombopénique idiopathique, anémie hémolytique auto-immune, dermatomyosite, polymyosite, vascularites systémiques (à l'exception des maladies virales), pemphigus, maladie de Crohn et rectocolite hémorragique.
IMUREL est indiqué dans les formes sévères de ces maladies, chez les patients intolérants aux corticoïdes ou corticodépendants ou dont la réponse thérapeutique est insuffisante en dépit de fortes doses de corticoïdes.

4.2. Posologie et mode d'administration

Il est conseillé de prendre ce médicament au cours des repas, afin d'éviter les troubles gastro-intestinaux.

La posologie et la durée du traitement sont variables suivant les indications.

Transplantations d'organes - Adultes et enfants:

La posologie est de 1 à 3 mg/kg/jour (généralement sans dépasser 150 mg/j) et doit être adaptée en fonction de la réponse clinique et de la tolérance hématologique.

Maladies dysimmunitaires - Adultes et enfants:

La posologie est de 1 à 3 mg/kg/jour (sans dépasser 150 mg/j) en fonction de l'état clinique en cours, de la réponse individuelle du patient, et de la tolérance hématologique.

La posologie d'entretien sera réduite au minimum compatible avec la persistance de l'efficacité. Si aucune amélioration de l'état du patient n'intervient dans un délai de 6 mois, l'arrêt du traitement doit être envisagé.

Insuffisant rénal - Insuffisant hépatique - Sujet âgé:

Il est recommandé d'utiliser les posologies minimales préconisées ci-dessus.

4.3. Contre-indications

L'allaitement est contre-indiqué chez les patientes traitées par azathioprine car la 6-MP a été retrouvée dans le colostrum et le lait maternel ([voir rubrique 4.6](#)).

Ce médicament est contre-indiqué:

- chez les patients ayant une hypersensibilité connue à l'azathioprine, à la 6-mercaptopurine, ou à l'un des composants du médicament.
- en association avec:
 - le vaccin contre la fièvre jaune,
 - l'allopurinol.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La manipulation des comprimés d'Imurel ne nécessite pas de précaution particulière si le pelliculage est intact.

Surveillance du traitement:

Ce médicament ne doit être prescrit que si une surveillance adéquate du patient peut être assurée en cours de traitement.

En raison du potentiel hématotoxique de l'Imurel, une surveillance hebdomadaire de l'hémogramme s'impose au cours des huit premières semaines de traitement, notamment en cas de forte posologie et chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques. Cette surveillance devra être maintenue au cours du traitement, à intervalles réguliers, au moins tous les 3 mois.

Les patients traités par l'Imurel doivent être informés de la nécessité de contacter immédiatement le médecin en cas d'infection, de contusion ou de saignement inexpliqué, ou de toutes autres manifestations de myélosuppression

Une immunosuppression excessive augmente la sensibilité aux infections, notamment les infections opportunistes, les infections à issue fatale et les infections généralisées sévères. L'Imurel peut être associé à la survenue d'infections opportunistes du fait de son caractère lymphopéniant ([voir rubrique 4.8](#)).

Les patients sous immunosuppresseur sont exposés à un risque accru de syndromes lymphoprolifératifs et d'autres tumeurs malignes, notamment cutanées, sarcomes (notamment sarcome de Kaposi) et cancers du col de l'utérus ([voir rubrique 4.8](#)). Ce risque semble lié à l'intensité et à la durée de l'immunosuppression, plutôt qu'à l'utilisation d'un immunosuppresseur spécifique.

La réduction ou l'arrêt de l'immunosuppression peut être associée à une régression totale ou partielle des lymphomes non hodgkiniens et des sarcomes de Kaposi.

Dans le cadre des recommandations générales visant à minimiser le risque de cancer de la peau, l'exposition au soleil et aux rayons UV doit être minimisée par le port de vêtements protecteurs et l'utilisation d'une crème solaire à indice de protection élevé.

Dans les rares cas de patients présentant un déficit génétique en thiopurine méthyltransférase, une surveillance étroite de l'hémogramme est indiquée en raison du risque de développement rapide d'une myélosuppression après initiation d'un traitement par l'azathioprine.

Ce problème peut être exacerbé par la co-administration de médicaments inhibant la thiopurine méthyltransférase, comme l'olsalazine, la mésalazine, ou la sulfasalazine ([voir rubrique 4.5](#)).

Des anomalies chromosomiques ont été décrites chez des patients hommes et femmes traités par l'azathioprine. Il est difficile d'évaluer le rôle de l'azathioprine dans l'apparition de ces anomalies.

Des anomalies chromosomiques, disparaissant au long cours, ont été observées sur des lymphocytes d'enfants de patients hommes et femmes traités par l'azathioprine.

Dans de très rares cas, une anomalie physique a été observée chez les descendants de patients traités.

Un effet clastogène synergique a été décrit chez des patients traités par l'azathioprine et exposés aux radiations ultra-violettes.

En raison des données de toxicologie préclinique et si la pathologie maternelle permet de l'envisager, une suspension du traitement au cours de la grossesse est souhaitable.

Comme lors de toute chimiothérapie cytotoxique, des mesures contraceptives doivent être envisagées si l'un des partenaires est traité par azathioprine.

Les patients doivent être informés qu'au cours du traitement par l'IMUREL, les vaccinations peuvent être moins efficaces et qu'il convient d'éviter l'utilisation de vaccins vivants atténués ([voir section 4.5](#)).

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au lactose.

Insuffisants rénaux et hépatiques:

Les posologies plus faibles sont préconisées chez les patients insuffisants rénaux et elles seront adaptées à l'hémogramme.

Le métabolisme d'Imurel peut être diminué chez les patients insuffisants hépatiques. La posologie sera alors réduite à la plus faible préconisée chez l'adulte. Hémogrammes et bilans biologiques hépatiques seront réalisés régulièrement.

La posologie devra être diminuée si une toxicité hépatique ou hématologique apparaît.

Syndrome de Lesch-Nyhan:

L'administration d'azathioprine est déconseillée chez les patients déficients en hypoxanthine-guanine-phosphoribosyltransférase.

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

• **Interactions communes à tous les cytotoxiques:**

En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant, par exemple la warfarine est fréquent. La grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours de ces affections, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, imposent, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.

Associations contre-indiquées

+ Vaccin contre la fièvre jaune

Risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

+ Autres thérapeutiques myélotoxiques

Risque de potentialisation de l'hématotoxicité.

Associations déconseillées

+ Phénytoïne, fosphénytoïne

Risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la seule phénytoïne par le cytotoxique, ou bien risque de majoration de la toxicité ou de perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne ou la fosphénytoïne.

+ Vaccins vivants atténués (sauf fièvre jaune)

Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

Associations à prendre en compte

+ Ciclosporine (décrit pour doxorubicine, étoposide)

Immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.

+ Tacrolimus (par extrapolation à partir de la ciclosporine)

Immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.

• **Interactions spécifiques à l'azathioprine:**

Associations contre-indiquées

+ Allopurinol

Insuffisance médullaire réversible mais éventuellement grave.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Anticoagulant oral

Diminution de l'effet de l'anticoagulant oral par augmentation de son métabolisme hépatique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'anticoagulant oral à la mise en route du traitement par azathioprine et après son arrêt.

Associations à prendre en compte

+ Aminosalicyles et dérivés (mésalazine, olsalazine, ou sulfasalazine)

Risque de majoration de l'effet myélosuppresseur de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine par inhibition de son métabolisme hépatique (inhibition de l'enzyme thiopurine méthyltransférase).

4.6. Grossesse et allaitement

Fertilité:

La fertilité chez les patients homme et femme traités par azathioprine ne semble pas être modifiée.

Grossesse

L'azathioprine est tératogène chez l'animal.

Dans l'espèce humaine, des centaines d'observations de grossesses exposées permettent d'écarter, à ce jour, l'hypothèse d'un risque malformatif de l'azathioprine sur le fœtus.

Toutefois, en raison des données de toxicologie préclinique, et si la pathologie maternelle permet de l'envisager, une suspension du traitement au cours de la grossesse est souhaitable, dans la mesure où le suivi à long terme des enfants de mères traitées est insuffisant.

Une leucopénie et/ou thrombocytopénie ont été rapportées chez des nouveau-nés dont les mères avaient été traitées par l'azathioprine en cours de grossesse. Afin d'éviter l'apparition de ces effets, une diminution de la posologie maternelle, lorsque cela est possible, est souhaitable.

Des naissances d'enfants prématurés et de faible poids, ont été rapportées après exposition de la mère à l'azathioprine, particulièrement dans les cas de co-administration avec les corticostéroïdes.

Allaitement

La 6-mercaptopurine est excrétée dans le colostrum et le lait de femmes traitées par l'azathioprine.

Des effets nocifs sur le nouveau-né ne pouvant être exclus, l'allaitement est contre-indiqué chez la femme traitée par azathioprine.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont de nature hématologique ([voir rubrique 4.4](#)) et gastro-intestinale. Ces effets sont dose-dépendants et réversibles à l'arrêt du traitement.

L'incidence des effets indésirables peut varier en fonction de l'indication. La classification des effets indésirables selon la fréquence utilise la convention suivante:

Très fréquents (>1/10), fréquents (>1/100, <1/10), peu fréquents (>1/1000, <1/100), rares (>1/10000, <1/1000), très rares (<1/10000).

Infections et infestations:

Très fréquentes: infections virales, mycosiques et bactériennes chez les patients transplantés traités par l'azathioprine en association avec d'autres immunosuppresseurs.

Peu fréquents: infections virales, mycosiques et bactériennes chez les autres patients non transplantés, potentiellement sévères, parfois fatales.

Des infections opportunistes ont été rapportées ([voir rubrique 4.4](#)).

Tumeurs bénignes et malignes (incluant kystes et polypes):

Rares: Tumeurs incluant lymphome malin non hodgkinien, cancer cutané, (mélanomes ou autres), les sarcomes (sarcome de Kaposi ou autres), le cancer *in situ* du col de l'utérus, ainsi que les leucémies myéloïdes aiguës et myélodysplasies (certains cas sont en rapport avec des anomalies chromosomiques) ([voir rubrique 4.4](#))

Affections hématologiques et du système lymphatique:

Très fréquents: leucopénie, myélosuppression.

Fréquent: thrombopénie.

Peu fréquents: anémie, macrocytose.

Rares: agranulocytose, pancytopénie, anémie aplastique, mégaloblastose, aplasie médullaire.

L'azathioprine peut être responsable d'atteinte médullaire dose-dépendante, généralement réversible à l'arrêt du traitement.

Ces effets peuvent être rapportés plus particulièrement chez les patients prédisposés à une myélotoxicité c'est-à-dire en cas de déficit génétique en thiopurine méthyltransférase, ou une insuffisance rénale ou hépatique, ou en l'absence de réduction de la posologie d'azathioprine en cas de traitement associé à l'allopurinol ([voir rubriques 4.4](#) et [4.5](#)).

Affections du système immunitaire:

Peu fréquents: manifestations d'hypersensibilité.

Elles se traduisent habituellement par une hyperthermie associée le plus souvent à une hypotension, vertiges, nausées, vomissements, frissons, éruption cutanée, vascularites, myalgies, arthralgies, pancréatite, altérations de la fonction rénale et de la fonction hépatique, voire pneumopathie régressant généralement à l'arrêt du traitement.

Ces manifestations imposent l'arrêt immédiat et définitif du traitement et la mise en œuvre d'un traitement symptomatique.

Affections gastro-intestinales:

Fréquents: nausées (lors des premières administrations d'azathioprine). La prise des comprimés après le repas semble atténuer les nausées.

Peu fréquent: pancréatite (particulièrement les transplantés rénaux et les patients atteints de maladies digestives inflammatoires).

Très rares: vomissements, complications sévères à type de colite, diverticulose et perforations intestinales chez des patients transplantés traités par immunosuppresseurs (néanmoins, l'étiologie n'est pas clairement établie; des doses élevées de corticostéroïdes pourraient être mises en cause), diarrhées sévères lors de traitement pour maladie inflammatoire intestinale.

Affections hépato-biliaires:

Peu fréquents: cholestase et altération de la fonction hépatique (habituellement réversibles à l'arrêt du traitement), hépatite cholestatique, mixte ou cytolytique, ictère.

Rares: atteintes hépatiques pouvant mettre en jeu le pronostic vital chez des patients transplantés traités de façon chronique par l'azathioprine se manifestant soit par une atteinte cholestatique biologique, soit par un tableau clinique d'hypertension portale (maladies hépatiques veino-occlusives, péliose hépatique, hyperplasie nodulaire régénérative).

Dans certains cas l'arrêt de traitement peut améliorer de façon temporaire ou définitive les symptômes et l'histologie du foie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané:

Rare: alopecie chez certains patients traités par l'azathioprine associée à d'autres agents immunosuppresseurs, généralement de résolution spontanée.

4.9. Surdosage

Symptômes:

Syndrome infectieux, ulcérations buccales, ecchymoses et hémorragies sont les signes principaux d'un surdosage lié à une dépression médullaire, maximale habituellement après 9 à 14 jours de traitement. Cette symptomatologie traduit plutôt un surdosage chronique qu'un surdosage aigu.

Un seul cas a été publié à la suite de l'absorption accidentelle d'une dose unique de 7,5 g d'azathioprine. Ce surdosage massif s'est traduit par une symptomatologie discrète et rapidement réversible: nausées, vomissements, diarrhées, 6 à 8 heures après l'absorption, légère leucopénie, élévation modérée de la SGOT et de la bilirubinémie et légère altération de la fonction rénale.

Traitement:

Il n'existe pas d'antidote spécifique. Le traitement est symptomatique. Une surveillance, notamment hématologique est nécessaire pour permettre la mise en place rapide d'un traitement des effets indésirables pouvant survenir. L'efficacité de la dialyse chez des patients intoxiqués n'est pas connue bien que l'azathioprine soit partiellement dialysable.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Autres agents immunosuppresseurs

(L: Antinéoplasiques et immunomodulateurs).

L'azathioprine est le dérivé nitro-imidazole de la 6-mercaptopurine (6-MP). Elle se dissocie rapidement *in vivo* en 6-MP et en un dérivé méthyl-nitro-imidazole dont l'activité n'est pas connue.

Le mécanisme d'action précis de l'azathioprine n'est pas élucidé. L'azathioprine libérant la 6-MP agit ainsi comme antimétabolite intervenant au niveau enzymatique du métabolisme des purines. Elle inhibe la biosynthèse des nucléotides normaux entrant dans la constitution des acides nucléiques et empêche ainsi la prolifération de cellules participant à la détermination et à l'amplification de la réponse immune.

L'effet immunosuppresseur de l'azathioprine peut n'apparaître qu'après plusieurs mois de traitement.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'azathioprine se dissocie rapidement *in vivo* en 6-MP et en un dérivé méthyl-nitro-imidazole. La 6-MP traverse facilement les membranes cellulaires et est convertie intracellulairement en thio-analogues de la purine, l'acide thio-inosinique étant le plus actif. Le taux de conversion varie d'une personne à l'autre. Les nucléotides ne traversent pas les membranes cellulaires et ainsi, ne circulent pas dans les fluides corporels.

Les concentrations plasmatiques d'azathioprine et de 6-mercaptopurine ont été déterminées, après administration intraveineuse d'azathioprine. Les déterminations des concentrations plasmatiques d'azathioprine ou de 6-MP n'ont aucune valeur pronostique en ce qui concerne l'efficacité ou la toxicité de ces composés.

Des études effectuées chez les souris, avec la ³⁵S-azathioprine n'ont pas retrouvé de concentration importante du produit dans un tissu particulier. La ³⁵S-azathioprine a été retrouvée dans le cerveau de souris en petite quantité.

La demi-vie de l'azathioprine se situe en moyenne entre 6 et 28 minutes et la demi-vie de la 6-MP, entre 38 et 114 minutes.

Qu'elle soit ou non administrée directement ou dérivée *in vivo* de l'azathioprine, la 6-MP est principalement éliminée sous forme de métabolite oxydé inactif de l'acide thio-urique: l'acide 6-thiourique. Cette oxydation est provoquée par la xanthine oxydase, enzyme inhibée par l'allopurinol.

Le 1-méthyl-4-nitro-5-thioimidazole a également été détecté dans l'urine en faible quantité. Seule une faible quantité d'azathioprine administrée est excrétée sous forme inchangée, dans l'urine. L'élimination est urinaire sous forme, principalement, d'acide thio-urique inactif. L'azathioprine traverse la barrière placentaire. La 6-MP a été retrouvée dans le colostrum et le lait maternel.

5.3. Données de sécurité préclinique

Pouvoir carcinogène:

Chez l'homme, aux posologies thérapeutiques, l'azathioprine n'a pas fait la preuve d'une activité oncogène, mais la potentialité oncogène reste inconnue.

Le risque de développer un lymphome chez les patients transplantés traités par immunosuppresseurs est plus important que dans la population générale.

Le risque plus élevé, par rapport à la population générale, de développer un lymphome chez des patients immunodéprimés traités par immunosuppresseurs pour une polyarthrite rhumatoïde pourrait être lié en partie à la maladie elle-même.

L'incidence plus élevée de cancers cutanés chez des patients greffés, par rapport à la population générale, est liée à la thérapie immunosuppressive.

Pouvoir tératogène:

Des études chez des rates, souris et lapines gravides, auxquelles on a administré de l'azathioprine aux doses de 5-15 mg/kg/jour pendant l'organogenèse, ont montré des degrés variés d'anomalies fœtales. Le caractère tératogène a été évident chez des lapines ayant reçu une dose de 10 mg/kg/jour.

Dans l'espèce humaine, des centaines d'observations de grossesses exposées permettent d'écarter, à ce jour, l'hypothèse d'un risque malformatif, de l'azathioprine sur le fœtus.

Toutefois, en raison des données de toxicologie préclinique, et si la pathologie maternelle permet de l'envisager, une suspension du traitement au cours de la grossesse est souhaitable, dans la mesure où le suivi à long terme des enfants de mères traitées est insuffisant.

La fertilité chez les patients homme et femme traités par azathioprine ne semble pas être modifiée.

L'azathioprine est mutagène et clastogène *in vitro* et *in vivo* chez le rat et la souris.

L'azathioprine est clastogène sur des lymphocytes humains *in vitro*.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, amidon de maïs, acide stéarique, amidon prégélatinisé, stéarate de magnésium.

Pelliculage: hypromellose, macrogol 400, OPASPRAY orange M-1-3543, (dioxyde de titane (E171), hypromellose, oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172))

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

5 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas +25°C.

A conserver dans le conditionnement primaire d'origine, à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

25, 50, 75 ou 100 comprimés sous plaquette thermoformée opaque (PVC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Si le pelliculage des comprimés est intact, la manipulation des comprimés d'IMUREL 25 mg ne nécessite aucune précaution particulière.

Les comprimés pelliculés d'IMUREL 25 mg ne sont pas sécables et, par conséquent ne doivent pas être cassés en deux.

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

ASPEN EUROPE GMBH
INDUSTRIESTRASSE 32-36
23843 BAD OLDESLOE
ALLEMAGNE

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

- 364 142-6: 25 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
- 364 143-2: 50 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
- 364 144-9: 75 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
- 364 145-5: 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).

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

[à compléter par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.