NOTICE

ANSM - Mis à jour le : 29/06/2017

Dénomination du médicament

Azathioprine Mylan 50 mg, comprimé pelliculé sécable
Azathioprine

Encadré

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.

Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.

Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Azathioprine Mylan 50 mg, comprimé pelliculé sécable et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Azathioprine Mylan 50 mg, comprimé pelliculé sécable ?
3. Comment prendre Azathioprine Mylan 50 mg, comprimé pelliculé sécable ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Azathioprine Mylan 50 mg, comprimé pelliculé sécable ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. QU'EST-CE QUE Azathioprine Mylan 50 mg, comprimé pelliculé sécable ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?

Classe pharmacothérapeutique : Autres Immunosuppresseurs, code ATC : L04AX01.
Vos comprimés contiennent de l'azathioprine qui appartient à un groupe de médicaments nommés IMMUNOSUPPRESSEURS.
Azathioprine Mylan aide à réduire ou supprimer votre système immunitaire.
Azathioprine Mylan peut être utilisé avec d'autres médicaments comme les corticoïdes pour aider votre corps à accepter un organe transplanté.
Azathioprine Mylan est également utilisé pour traiter les troubles graves où votre système immunitaire réagit contre votre propre corps (maladies auto-immunes), tels que :

- Polyarthrite rhumatoïde (inflammation et douleurs au niveau des articulations) ;
- Hépatites (inflammation du foie) ;
- Les maladies inflammatoires de l'intestin telles que la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse ;
- Lupus érythémateux disséminé (aussi connu comme « lupus »), une maladie qui affecte votre peau et les principaux organes ;
- Troubles sanguins tels que thrombopénie (diminution du nombre de plaquettes). Cela peut affecter la coagulation sanguine et augmenter le risque de saignements ou d'ecchymoses ;
- Anémie hémolytique (lorsque vous n'avez pas suffisamment de globules rouges) ;
- Dermatomyosite (inflammation des muscles et de la peau) ;
- Polyarthrite noueuse (inflammation des vaisseaux sanguins).

Azathioprine Mylan peut être utilisée pour traiter ces cas, souvent en association avec d'autres médicaments.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE Azathioprine Mylan 50 mg, comprimé pelliculé sécable ?

Ne prenez jamais Azathioprine Mylan 50 mg, comprimé pelliculé sécable :

- Si vous êtes allergique à l'azathioprine, à la mercaptopurine (médicament utilisé pour traiter la leucémie, un cancer des globules blancs) ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6 ;
- Si vous êtes **enceinte** (si les risques sont supérieurs aux bénéfices) – voir rubrique 2 « Grossesse et Allaitement » ;
- Si vous **allaitez** (voir rubrique 2 « Grossesse et Allaitement ») ;
- Si vous avez une infection sévère ;
- Si vous avez de sérieux problèmes hépatiques ;
- Si vous avez un système immunitaire faible ;
- Si vous avez une inflammation pancréatique (pancréatite) causant des douleurs abdominales.

Pendant le traitement par Azathioprine Mylan, les vaccins vivants (contre la tuberculose, variole et fièvre jaune) ne doivent pas être utilisés.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Azathioprine Mylan 50 mg, comprimé pelliculé sécable.

- Si vous savez que vous avez un métabolisme anormal tel que le syndrome de Lesch-Nyhan. Azathioprine Mylan n'est pas recommandé dans ce cas ;
- Si vous savez que vous avez une déficience en thiopurine méthyltransférase (TPMT). La TPMT décompose l'azathioprine et d'autres médicaments ;
- Si vous avez une maladie des reins ou du foie ;
- Si vous utilisez un stérilet comme contraceptif ; vous aurez besoin d'un autre moyen de contraception ;
- Si vous avez déjà souffert de varicelle ou de zona.

Si vous recevez un traitement immunosuppresseur, la prise d'Azathioprine Mylan pourrait augmenter votre risque de :

- tumeurs, y compris le cancer de la peau. Par conséquent, lors de la prise d'Azathioprine Mylan, éviter une exposition excessive au soleil, porter des vêtements de protection et utiliser un écran solaire à indice de protection élevé.
- troubles lymphoprolifératifs :
  - le traitement par Azathioprine Mylan augmente votre risque d'avoir un cancer appelé syndrome lymphoprolifératif. Avec un traitement contenant plusieurs immunosuppresseurs (y compris des thiopurines), cela peut conduire à la mort.
  - Une combinaison de plusieurs immunosuppresseurs, à administration concomitante, augmente le risque de troubles du système lymphatique dus à une infection virale (virus d'Epstein-Barr (VEB), associés à troubles lymphoprolifératifs).

<u>La prise d'Azathioprine Mylan pourrait augmenter votre risque de :</u>

- développer une affection grave appelée « Syndrome d'Activation des Macrophages » (activation excessive de globules blancs associée à une inflammation), qui se produit habituellement chez les personnes qui ont certains types d'arthrite.

<u>Varicelle et Zona</u>

Les infections par la varicelle ou zona peuvent devenir graves chez les patients prenant des immunosuppresseurs. Donc vous devez éviter le contact avec toute personne ayant la varicelle ou le zona.

Votre médecin vous surveillera tout au long de votre traitement. Vous devrez faire un bilan sanguin au moins une fois par semaine pendant les 2 premiers mois de traitement, puis tous les mois ou au moins tous les 3 mois.

Votre médecin surveillera votre numération sanguine très étroitement si Azathioprine Mylan est administré avec :

- allopurinol, oxipurinol ou thiopurinol ;
- dérivés de l'acide acétylsalicylique, tels que mésalazine, olsalazine ou sulfasalazine ;
- inhibiteurs de l'enzyme de conversion, co-trimoxazole ;
- cimétidine ;
- indométacine ;
- agents ayant des propriétés cytotoxiques/myélosuppressives (voir rubrique « Autres médicaments et Azathioprine Mylan »).

Votre médecin vous surveillera plus régulièrement si vous êtes une personne âgée et si vous prenez une dose élevée en azathioprine, ou si vous avez des problèmes hépatiques, rénaux, du système immunitaire ou de la rate.

L'arrêt d'Azathioprine Mylan sera toujours étroitement surveillé par votre médecin, comme il s'agit d'un processus à effectuer progressivement.

Informez votre médecin immédiatement si vous souffrez d'aphtes, de fièvre, d'ecchymoses ou saignement de la peau, ou si vous avez plus d'infections que d'habitude. Ces effets peuvent être dus à des changements dans le sang (voir rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels »). Les hommes et les femmes en âge de procréer doivent utiliser un moyen de contraception pendant le traitement par Azathioprine Mylan et pendant au moins 3 mois après l'arrêt du traitement.

Il a été rapporté qu'Azathioprine Mylan interfère dans l'efficacité des dispositifs contraceptifs intra-utérins. Utiliser des mesures contraceptives alternatives ou supplémentaires (voir rubrique « Grossesse et allaitement »).

Si les comprimés de 50 mg doivent être coupés en 2, vous devez éviter tout contact entre la peau et la partie brisée du comprimé ou de la poussière de comprimé (voir rubrique 3 « Comment prendre Azathioprine Mylan » et rubrique 6 « Contenu de l'emballage et autres informations »).

Autres médicaments et Azathioprine Mylan 50 mg, comprimé pelliculé sécable

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, ou l'un des suivants :

- autres immunosuppresseurs (par exemple ciclosporine, tacrolimus, méthotrexate) qui augmentent le risque d'immunosuppression prononcée ;
- médicaments pour traiter le cancer qui peuvent potentialiser l'effet myélotoxique ;
- pénicillamine (pour la polyarthrite rhumatoïde) ;
- allopurinol, oxipurinol ou thiopurinol (pour la goutte ou les calculs rénaux) qui réduisent le métabolisme de l'azathioprine ;
- furosémide (diurétique) qui réduit le métabolisme de l'azathioprine ;
- anticoagulants pour fluidifier le sang par exemple warfarine ou acénocoumarol, leur effet est inhibé par l'azathioprine ;
- inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), par exemple captopril (pour la pression artérielle ou l'insuffisance cardiaque), l'indométacine (un anti-inflammatoire), la cimétidine (pour l'intestin ou les ulcères d'estomac), le co-trimoxazole (un antibiotique), la ribavirine (pour traiter l'hépatite C) qui augmentent le risque de myélosuppression
- infliximab (pour traiter la maladie de Crohn) ;
- mésalazine, osalazine ou la sulfasalazine (principalement utilisés pour traiter la colite ulcéreuse) qui peuvent induire une myélosuppression accrue avec l'azathioprine ;
- l'activité de l'azathioprine peut conduire à une réaction atypique et potentiellement nocive aux vaccins vivants (voir rubrique 2 « Ne prenez jamais Azathioprine Mylan ») ;
- l'association de l'azathioprine avec les corticoïdes peut diminuer la réponse des vaccins inactivés comme le vaccin contre l'hépatite B.

Si vous êtes sur le point de subir une opération, prévenez votre médecin ou le personnel de l'hôpital car l'azathioprine peut interagir avec les médicaments appelés relaxants musculaires (par exemple succinylcholine,

pancuronium, tubocurarine) qui peuvent vous être donnés pendant votre opération.

Azathioprine Mylan 50 mg, comprimé pelliculé sécable avec des aliments et boissons

Sans objet.

Grossesse et allaitement

Azathioprine Mylan **ne doit pas** être pris pendant la grossesse sauf si les bénéfices l'emportent sur les risques.

Azathioprine Mylan ne peut être prescrit pendant la grossesse que lorsque le médecin a évalué le rapport bénéfice-risque.

Les hommes et femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception lors de la prise d'Azathioprine Mylan pendant au moins 3 mois après la fin du traitement. Cela s'applique également aux patients présentant une altération de la fertilité due à l'urémie chronique, dont une normalisation de la fertilité après une transplantation se produit.

Les rapports indiquent que certains contraceptifs intra-utérins peuvent échouer pendant le traitement avec Azathioprine Mylan. Veuillez utiliser d'autres moyens de contraception.

Votre numération sanguine doit être contrôlée régulièrement, car l'affaiblissement du système immunitaire peut se produire dans les nouveau-nés de mères traitées par Azathioprine Mylan pendant la grossesse.

Ne pas allaiter pendant le traitement par Azathioprine Mylan, car les métabolites produits passent dans le lait maternel et peuvent nuire à votre enfant.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Si vous êtes affecté, n'exécutez pas ces tâches.

3. COMMENT PRENDRE Azathioprine Mylan 50 mg, comprimé pelliculé sécable ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou votre pharmacien en cas de doute.

La dose sera ajustée selon votre poids.

ADULTES

Prévention des rejets de greffes

La dose initiale habituelle se situe au-delà de 5 mg/kg/jour. Lorsque le médecin aura évalué votre réponse à Azathioprine Mylan, la dose devra être ajustée pour être appropriée à votre cas. Cette dose se situe habituellement entre 1 et 4 mg/kg /jour.

Autres pathologies

La dose initiale recommandée se situe habituellement entre 1 et 3 mg/kg/jour.

La dose habituelle pour le traitement de l'hépatite chronique active se situe habituellement entre 1 et 1,5 mg/kg /jour.

Votre médecin ajustera la dose jusqu'à ce que cela vous convienne.

Votre médecin vous prescrira la dose la plus efficace dans votre cas. Si aucune amélioration n'est constatée au bout de trois à quatre mois, votre médecin peut cesser de vous donner ce médicament.

Il peut s'écouler plusieurs semaines ou plusieurs mois avant que ce médicament n'agisse.

Personnes âgées ou patients présentant une insuffisance rénale ou une maladie du foie

Si vous êtes âgé ou si vous avez une maladie rénale ou du foie, vous pouvez débuter par une dose plus faible d'Azathioprine Mylan. Votre médecin surveillera votre bilan sanguin et les tests de la fonction hépatique attentivement. Azathioprine Mylan ne doit pas être administré à des patients avec insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 2 « Ne prenez jamais Azathioprine Mylan »).

Utilisation chez les enfants et les adolescents

L'azathioprine n'est pas recommandée pour le traitement de l'arthrite juvénile idiopathique, du lupus érythémateux disséminé, de la dermatomyosite et de la polyarthrite noueuse en raison de données insuffisantes.

En ce qui concerne les autres indications, les posologies recommandées s'appliquent aux enfants, aux adolescents et aux adultes.

Prise d'Azathioprine Mylan

Avalez les comprimés avec une grand verre d'eau (200 ml) et pendant les repas (en particulier si vous vous sentez malade après avoir pris Azathioprine Mylan). Ne croquez pas ou ne mâchez pas les comprimés. Ne coupez pas les comprimés. Si vous devez couper en feux les comprimés à 50 mg, évitez le contact entre la peau et la partie coupée ou la poussière du comprimé.

Si vous avez pris plus d'Azathioprine Mylan 50 mg, comprimé pelliculé sécable que vous n'auriez dû :

Contactez votre médecin ou rendez-vous au service des urgences de l'hôpital le plus proche **immédiatement**.

Emportez la boîte de ce médicament et tous les comprimés restant avec vous. Un surdosage peut entraîner un manque de globules blancs conduisant à de fréquentes infections, fièvre, frissons, maux de gorge ou des ulcérations buccales. D'autres symptômes possibles sont la fatigue, des ecchymoses et des saignements cutanés inhabituels, la sensation d'être malade et une diarrhée.

Si vous oubliez de prendre Azathioprine Mylan 50 mg, comprimé pelliculé sécable :

Si vous oubliez de prendre vos comprimés, prenez la dose oubliée dès que vous le pouvez. Si cela se produit dans un temps proche de votre prochaine dose et que vous prenez uniquement une dose par jour, ne prenez pas de dose double pour compenser la dose simple que vous avez oublié de prendre et consultez votre médecin.

Si vous arrêtez de prendre Azathioprine Mylan 50 mg, comprimé pelliculé sécable :

N'arrêtez pas de prendre ce médicament sans en parler à votre médecin. Vous pourriez avoir besoin de le prendre indéfiniment pour éviter le rejet de greffe. L'arrêt d'Azathioprine Mylan doit toujours être étroitement surveillé par votre médecin comme c'est un processus progressif (voir rubrique 2 « Avertissements et précautions »).

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si l'un des effets indésirables suivants se produit, **arrêtez la prise d'Azathioprine Mylan et consultez immédiatement un médecin ou rendez-vous au service des urgences de l'hôpital le plus proche** :

Très fréquents (plus de 1 personne sur 10)

- Signes d'infection virale fongique ou bactérienne. Si vous prenez Azathioprine Mylan après une transplantation rénale, et avec un autre immunosuppresseur ou corticoïde, vous êtes plus à risque de développer une infection.
- Diminution des globules blancs qui peut causer des ulcères, fièvre, frissons, infections plus fréquentes que d'habitude. D'autant plus si votre dose d'azathioprine n'est pas réduite lors de la prise avec allopurinol, si vous avez des problèmes rénaux ou hépatiques, ou si vous avez un déficit en TPMT (voir rubrique 2 « Avertissements et précautions ».

Fréquents (plus de 1 personne sur 100 mais moins de 1 personne sur 10)

- Inflammation du pancréas causant douleurs sévères dans le ventre et le dos.
- Troubles du foie : urines foncées, selles pâles, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux. L'azathioprine peut causer des formes rares mais graves des troubles du foie, qui peuvent être fatales.
- Diminution des plaquettes sanguines qui augmentent le risque de saignement ou d'ecchymoses sur la peau.

Peu fréquents (plus de 1 personne sur 1000 mais moins de 1 personne sur 100)

- Réactions allergiques telles irritations de la peau ou des taches rouges, sensation générale de malaise, des étourdissements, nausées ou vomissements, de la diarrhée, de la fièvre, des frissons, une inflammation des vaisseaux sanguins, douleurs musculaires ou articulaires, problèmes rénaux, augmentation des enzymes hépatiques dans le sang, ou une chute de la pression artérielle (hypotension) qui peut provoquer des étourdissements ou transpiration. Dans les cas graves, cela a entraîné la mort (très rare : peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10000).

Rares (plus de 1 personne sur 10 000 mais moins de 1 personne sur 1000)

- Divers types de cancers dont cancers du sang, de la lymphe et cancers de la peau
- Inflammation de l'intestin, douleurs abdominales, fièvre, malaises, vomissements ou diarrhée. Cela est plus susceptible de se produire si vous prenez également de fortes doses de corticoïdes et après une greffe. En outre, une diarrhée sévère peut se produire, surtout si vous êtes traité pour les maladies inflammatoires de l'intestin.
- Ulcères de l'estomac ou de l'intestin.
- Saignement de l'intestin, sang dans les selles.
- Diminution sévère de tous les types de cellules sanguines pouvant entraîner une faiblesse, des ecchymoses ou favoriser le risque d'infections.
- Inflammation des poumons qui peut entraîner faiblesse, essoufflement, toux et fièvre.

Très rares (plus de 1 personne sur 10 000)

- Perte de mémoire, troubles de la pensée, difficultés de marche ou perte de vision. Cela peut être une leucoencéphalopathie multifocale progressive (LMP), une grave et mortelle maladie du cerveau.

- Apparition de cloques sur la peau, la bouche, la gorge, le nez, les organes génitaux et conjonctivite (yeux rouges et gonflés).

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- Problèmes rénaux pouvant se traduire par la présence de sang dans les urines, des changements de quantité d'urine, une somnolence ou une faiblesse.

Arrêtez de prendre Azathioprine Mylan et contactez immédiatement votre médecin si vous êtes en contact avec quelqu'un souffrant de varicelle ou zona.

Autres effets indésirables :

Très fréquents (plus de 1 personne sur 10) :

- Sensation de malaise.
- Perte d'appétit.

Ceci est plus fréquent à l'instauration du traitement. Prendre les comprimés pendant les repas peut faire éviter ces effets.

Fréquents (plus de 1 personne sur 100 mais moins de 1 personne sur 10)

- Pâleur de la peau, sensation de faiblesse ou d'essoufflement.

Peu fréquents (plus de 1 personne sur 1000 mais moins de 1 personne sur 100)

- Diarrhée.
- Selles malodorantes, claires et graisseuses.
- Perte de cheveux.

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- Raideur de la nuque, sensibilité à la lumière vive et maux de tête.

Déclaration des effets secondaires :

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - site internet : www.ansm.sante.fr.

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER Azathioprine Mylan 50 mg, comprimé pelliculé sécable ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte après EXP.

La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C et dans le conditionnement primaire d'origine.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient Azathioprine Mylan 50 mg, comprimé pelliculé sécable

La substance active est :

Azathioprine ..... 50,00 mg
Pour un comprimé pelliculé sécable

Les autres composants sont :

Cellulose microcristalline, mannitol, amidon de maïs, povidone, croscarmellose sodique, stéarylfumarate de sodium.
Pelliculage : hypromellose et macrogol 8000.

Qu'est-ce que Azathioprine Mylan 50 mg, comprimé pelliculé sécable et contenu de l'emballage extérieur

Azathioprine Mylan 50 mg, comprimé pelliculé sécable se présente sous forme de comprimés jaune pâle marqués « AE » au dessus de « 50 » sur une face et portant une barre de sécabilité sur l'autre face, et peuvent être coupés en deux (voir rubrique 3 « Comment prendre AZATHIOPRINE MYLAN 50 mg »).

Azathioprine Mylan 50, mg comprimé pelliculé sécable est disponible en boîte de 20, 30, 50, 90,100, 500 et 1000 comprimés pelliculés sécables.

Tous les types de conditionnement peuvent ne pas être commercialisés.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

MYLAN SAS
117 ALLEE DES PARCS
69800 SAINT-PRIEST

Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché

MYLAN SAS
117 ALLEE DES PARCS
69800 SAINT-PRIEST

Fabricant

GENERICS (UK) LTD
Station Close
Potters Bar
Hertsfordshire EN6 1TL
Royaume Uni

ou
MCDERMOTT LABORATORIES T/A GERARD LABORATORIES
35/36 Baldoyle Industrial Estate
Grange Road
Dublin 13
Irlande

ou
DELPHARM LILLE SAS
59390 LYS LEZ LANNOY
Parc d'activités Roubaix Est,
22 Rue de Toufflers
CS 50070, 59452 Lys Lez Lannoy
France

Ou
MYLAN HUNGARY KFT
Mylan utca 1, Komárom
2900
Hongrie

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants : Conformément à la réglementation en vigueur.

[À compléter ultérieurement par le titulaire]

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

Autres

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).