

COMPRIMÉS DE PTU^{MC} 50 MG (PROPYLTHIOURACILE)

1 NOM DU MÉDICAMENT

Propylthiouracile

2 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Le propylthiouracile est un dérivé du thioamide qui se présente sous forme d'une poudre cristalline blanche, inodore, au goût amer, très légèrement soluble dans l'eau, peu soluble dans l'éthanol et soluble dans les solutions d'hydroxydes alcalins ou d'ammoniac.

Les comprimés de PTU^{MC} 50 mg contiennent 50 mg de propylthiouracile (l'ingrédient actif).
Excipients dont l'effet est connu : lactose monohydraté. Le comprimé est exempt de gluten.
Pour la liste complète des excipients, voir la section 6.1 Liste des excipients.

3 FORME PHARMACEUTIQUE

Les comprimés de PTU^{MC} 50 mg sont blancs, ronds, biconvexes et non enrobés. Une face est gravée «PRESTAB» tandis que rien n'est gravé sur l'autre face.

4 DÉTAILS CLINIQUES

4.1 INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Le propylthiouracile est un médicament antithyroïdien indiqué pour le traitement total de l'hyperthyroïdie ou dans le traitement du patient thyrotoxique avant une chirurgie ou une thérapie à l'iode radioactif.

4.2 DOSE ET MODE D'ADMINISTRATION

Le propylthiouracile est administré par voie orale, généralement à raison de 2 à 4 doses égales à intervalles de 12 à 6 heures respectivement.

Dosage chez les adultes

La dose initiale habituelle de contrôle du propylthiouracile est de 200-400 mg par jour (fourchette de 100-1200 mg) en doses fractionnées (trois doses à huit heures d'intervalle ou quatre doses à six heures d'intervalle) jusqu'à ce que le patient devienne euthyroïdien.

Nota: Les patients souffrant d'hyperthyroïdie sévère peuvent avoir besoin de jusqu'à 1200 mg par jour.

Dose d'entretien: 50-800 mg par jour à raison de deux à quatre doses fractionnées.

Crise thyrotoxique : Conjointement à l'administration d'autres agents, par exemple l'iode, les bloqueurs adrénergiques et des mesures de soutien générales, la dose recommandée de propylthiouracile est de 800 à 1200 mg par jour en doses fractionnées, administrées par voie orale ou par sonde naso-gastrique.

Dosage chez les enfants

L'utilisation du propylthiouracile doit être évitée chez les enfants, sauf dans les rares cas où les thérapies non traditionnelles ne représentent pas des options appropriées. Dans les circonstances où le PTU^{MC} est utilisé, il est recommandé de procéder à un titrage minutieux après avoir consulté un spécialiste.

Dosage initial: Calculé à 50 mg/m² de surface corporelle trois fois par jour.

6-10 ans : 50-300 mg par jour en deux ou trois doses fractionnées.

10 ans et plus : 150-600 mg par jour, divisés en trois doses à intervalles de huit heures.

Dose d'entretien : 50-100 mg par jour en fonction de la réponse au traitement.

4.3 CONTRE-INDICATIONS

Les patients qui sont connus pour être hypersensibles au propylthiouracile ou aux dérivés de thioamide apparentés.

4.4 AVERTISSEMENTS ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI PARTICULIERS

Pour préparer des patients à une intervention chirurgicale, l'administration d'iode est recommandée en même temps que le propylthiouracile pour diminuer la vascularité et la friabilité de la glande thyroïde.

Bien que le propylthiouracile soit utilisé pour le traitement total de l'hyperthyroïdie, la durée du traitement nécessaire pour produire une rémission prolongée varie de 6 mois à plusieurs années, avec une durée moyenne d'un an. Une rémission est survenue chez au moins 50 % des patients 6 à 12 mois après l'arrêt du traitement.

Compte tenu du fait que les patients hypothyroïdiens semblent avoir une fonction nerveuse adrénergique déficiente, ce médicament doit être utilisé avec prudence chez les patients asthmatiques.

Les patients doivent être étroitement surveillés pendant un traitement prolongé au propylthiouracile en raison du risque d'agranulocytose. Les patients doivent être avertis de signaler immédiatement tout signe de maladie, en particulier des maux de gorge, des éruptions cutanées, de la fièvre, des frissons, des maux de tête et des malaises.

Tous les patients traités au propylthiouracile doivent subir à intervalles réguliers une numération globulaire complète ainsi qu'une surveillance étroite des tests de fonction hépatique et thyroïdienne (voir **la section 4.5 – Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions et la section 4.8 – Effets indésirables**).

Des tests réguliers de la fonction thyroïdienne sont recommandés dans le cadre d'une surveillance des patients (tests recommandés avant le début du traitement, à intervalles mensuels pendant la stabilisation, puis tous les 2 à 3 mois), à savoir les taux sériques de thyroxine libre (non liée), les taux sériques libres de thyroxine (T₄), les taux sériques totaux de T₄, la thyrotropine sérique (TSH) et la triiodothyronine sérique totale (T₃). Des tests de la fonction hépatique sont également recommandés à intervalles réguliers en cours de traitement.

Hépatotoxicité

L'hépatotoxicité liée au propylthiouracile est un effet secondaire majeur, mais rare. La fréquence varie de 0,1 à 0,2 % et prend la forme d'une hépatite allergique accompagnée de lésions hépatocellulaires constatées en laboratoire. Cela comprend des taux d'aminotransférases nettement élevés et une nécrose hépatique sub-massive ou massive à la biopsie. Il faut garder à l'esprit le danger de dommages hépatiques permanents. La meilleure façon de prévenir l'hépatotoxicité du propylthiouracile est de procéder à un dépistage minutieux des patients dont on envisage le traitement.

Les femmes âgées de moins de 30 ans ont une incidence plus élevée d'hépatotoxicité induite par le propylthiouracile et la durée moyenne du traitement au propylthiouracile avant l'apparition de l'hépatotoxicité est d'environ trois mois.

Il est suggéré de surveiller les enzymes hépatiques sur une base mensuelle pendant les six premiers mois de traitement. Il est conseillé aux patients sous traitement au propylthiouracile de signaler les signes et symptômes d'hépatotoxicité (gêne abdominale supérieure, fièvre, nausées et vomissements, perte de poids, etc.).

Une hépatotoxicité entraînant une insuffisance hépatique, une transplantation de foie ou la mort a été signalée chez certains adultes et enfants traités au propylthiouracile.

Médicaments produisant une agranulocytose

L'utilisation concurrente peut accroître le risque d'agranulocytose.

Utilisation chez les personnes âgées

Aucune donnée disponible.

Utilisation en pédiatrie

Le propylthiouracile n'est pas recommandé chez les enfants, sauf lorsque le carbimazole n'est pas bien toléré et que la chirurgie ou la thérapie à l'iode radioactif ne représente pas une thérapie appropriée.

Effets sur les tests de laboratoire

Le temps de prothrombine, ainsi que les taux de phosphatase alcaline sérique, de transaminase glutamique oxaloacétique sérique (SGOT) et de transaminase glutamique pyruvique sérique (SGPT) peuvent être augmentés.

4.5 INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS

Le propylthiouracile pouvant provoquer une hypoprothrombinémie, une extrême prudence est conseillée chez les patients recevant des anticoagulants oraux ou de l'héparine. Les temps de prothrombine doivent être attentivement surveillés pendant le traitement.

4.6 FERTILITÉ, GROSSESSE ET LACTATION

Effets sur la fertilité

Aucune donnée disponible.

Utilisation pendant la grossesse

Le propylthiouracile est un médicament de catégorie C pour la grossesse – *Médicaments qui, en raison de leurs effets pharmacologiques, ont causé ou peuvent être suspectés de causer des effets nocifs sur le fœtus ou le nouveau-né sans provoquer de malformations. Ces effets peuvent être réversibles.*

Le propylthiouracile traverse librement le placenta, et l'innocuité de ce produit pour une utilisation pendant la grossesse n'a pas été pleinement établie. Le propylthiouracile peut endommager la thyroïde fœtale et produire une hypothyroïdie fœtale et un goitre néonatal, ou provoquer des anomalies congénitales chez le nouveau-né (vide infra).

Il est suggéré d'utiliser le propylthiouracile avant la conception et au cours du premier trimestre de la grossesse lorsque cela est cliniquement approprié en raison du risque plus élevé d'anomalies congénitales avec le carbimazole pendant l'organogenèse fœtale au cours du premier trimestre.

Si du propylthiouracile est administré pendant la grossesse, il convient d'examiner attentivement la posologie pour chaque patiente afin d'obtenir l'effet thérapeutique requis compatible tout en minimisant le risque de toxicité pour le fœtus. La dose doit être fixée aussi bas que possible, car il est prouvé que le goitre néonatal est moins probable si la mère reçoit moins de 100 mg de propylthiouracile par jour. Après contrôle de la thyrotoxicose, la dose de propylthiouracile doit être progressivement réduite à 50 mg deux fois par jour. S'il y a le moindre soupçon d'hypothyroïdie chez la patiente enceinte, le médicament doit être temporairement interrompu et une hormone thyroïdienne doit être administrée.

Trois cas d'anomalies du cuir chevelu chez la progéniture des mères, et deux frères et sœurs atteints d'aplasie cutis chez une mère, qui prenaient du méthimazole, un dérivé de thioamide apparenté, ont été signalés.

Utilisation pendant l'allaitement

Le propylthiouracile est excrété dans le lait maternel. L'allaitement maternel doit donc être interrompu avant le début du traitement.

4.7 EFFETS SUR LA CAPACITÉ DE CONDUIRE ET D'UTILISER DE LA MACHINERIE

Les effets de ce médicament sur la capacité d'une personne de conduire et d'utiliser de la machinerie n'ont pas été évalués dans le cadre de l'enregistrement du médicament.

4.8 EFFETS INDÉSIRABLES

Nota: L'incidence des effets indésirables est directement liée à la posologie.

L'incidence globale des effets secondaires du propylthiouracile est de l'ordre de 3 %.

Incidence plus fréquente: démangeaisons.

Incidence moins fréquente

L'inhibition de l'hématopoïèse (agranulocytose, granulocytopenie, leucopénie, thrombocytopenie) est l'effet secondaire le plus grave. L'incidence de l'agranulocytose approche 0,5 %. L'agranulocytose survient généralement au cours des deux premiers mois de traitement, puis son incidence diminue progressivement. Les leucopénies légères sont plus fréquentes, et environ 10 % des patients hyperthyroïdiens non traités présentent des taux de leucocytes inférieurs à $4,0 \times 10^9/L$. Il convient de noter qu'environ 10 % des patients atteints d'hyperthyroïdie non traitée présentent une leucopénie (numération des globules blancs $4\,000/mm^3$), souvent accompagnée d'une granulocytopenie relative.

Étourdissements, douleurs articulaires, perte de goût, nausées et vomissements (surdose possible), engourdissement ou picotement des doigts, des orteils ou du visage (neuropathie périphérique, surdose possible), éruption cutanée (hypersensibilité). Remarque: peut disparaître spontanément avec la poursuite du traitement; semble être lié à la dose. Douleurs d'estomac.

Incidence rare

Jaunissement des yeux et de la peau (jaunisse cholestatique), perte d'ouïe (ototoxicité), gonflement des ganglions lymphatiques (lymphadénopathie), saignements ou ecchymoses inhabituels (hypoprothrombinémie, déficience en facteur VII ou en proconvertine, thrombocytopenie), augmentation ou diminution inhabituelle de la miction, maux de dos, gonflement des pieds ou de la partie inférieure des jambes (néphrite). Ont également été signalées des réactions d'hypersensibilité graves (par exemple, le syndrome de Stevens Johnson et la nécrolyse épidermique toxique). Parmi les autres réactions indésirables, on peut citer l'urticaire, la détresse épigastrique et la paresthésie.

Obscurcissement de la peau, éclaircissement de la couleur des cheveux, perte de cheveux, yeux douloureux, rouges et larmoyants (kératites récurrentes, troubles conjonctivaux).

Signes de surdose ou d'hypothyroïdisme

Modification des périodes menstruelles, sensation de froid, constipation, peau sèche et bouffie, maux de tête, apathie, douleurs musculaires, somnolence, fatigue, prise de poids inhabituelle, faiblesse.

Signes de thyrotoxicose ou de traitement inadéquat

Diarrhée, fièvre, irritabilité, apathie, rythme cardiaque rapide ou irrégulier, vomissements, faiblesse.

Hépatotoxicité

L'hépatotoxicité liée au propylthiouracile est un effet secondaire grave, mais rare. La fréquence varie de 0,1 à 0,2 % et prend la forme d'une hépatite allergique accompagnée de lésions hépatocellulaires constatées en laboratoire. Cela comprend des taux d'amo-transférases nettement élevés et une nécrose hépatique sub-massive ou massive à la biopsie. Il faut garder à l'esprit le danger de dommages hépatiques permanents. La meilleure façon de prévenir l'hépatotoxicité du propylthiouracile est de procéder à une évaluation minutieuse des patients dont on envisage le traitement.

Les femmes âgées de moins de 30 ans ont une incidence plus élevée d'hépatotoxicité induite par le propylthiouracile et la durée moyenne de la thérapie au propylthiouracile avant l'apparition de l'hépatotoxicité est d'environ trois mois. Il a été suggéré de surveiller les enzymes hépatiques sur une base mensuelle pendant les

six premiers mois de traitement. Il est conseillé aux patients traités au propylthiouracile de signaler les signes et symptômes d'hépatotoxicité: gêne abdominale supérieure, fièvre, nausées et vomissements, perte de poids, etc.

Les effets indésirables graves comprennent des lésions hépatiques se présentant sous forme d'hépatite et une insuffisance hépatique nécessitant une greffe de foie ou entraînant la mort. Des cas de néphrite, de glomérulonéphrite, de pneumonie interstitielle, de dermatite exfoliative et d'érythème noueux ont également été signalés.

Vascularite

La vascularite est une complication rare de la thérapie au propylthiouracile. Des preuves sérologiques compatibles avec le lupus érythémateux se développent chez certains patients, répondant aux critères du lupus médicamenteux. La littérature anglaise fait état de 32 cas de vascularites à anticorps cytoplasmiques anti-neutrophiles (ANCA) positifs en association avec des médicaments anti-thyroïdiens. Environ 90 % des cas sont liés au propylthiouracile. Les caractéristiques cliniques des vascularites à ANCA positifs induites par des médicaments antithyroïdiens comprennent une atteinte rénale (67 %), une arthralgie (48 %), de la fièvre (37 %), une atteinte cutanée (30 %), une atteinte des voies respiratoires (27 %) et d'autres manifestations (18 %).

Signalement d'effets indésirables présumés

Il est important de signaler les effets indésirables présumés après l'enregistrement du médicament afin de pouvoir suivre en permanence le rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de la santé sont invités à signaler tout effet indésirable présumé à l'adresse suivante: www.tga.gov.au/reporting-problems.

4.9 SURDOSE

L'agranulocytose est l'effet indésirable le plus grave résultant d'une surdose ou d'une administration prolongée. L'hypothyroïdie peut résulter d'un traitement prolongé (voir la **Section 4.8 – Effets indésirables**).

Une gestion générale des surdoses peut consister en un lavage gastrique, une observation, le traitement des symptômes et une thérapie de soutien.

Le traitement est axé sur l'effet indésirable précis. Par exemple, en cas de dépression de la moelle osseuse, le traitement par transfusion sanguine de sang total frais, des antibiotiques et des corticostéroïdes sont utilisés. La carence en prothrombine associée à une diathèse hémorragique peut être contrée par la phytomenadione.

Pour de l'information sur la gestion de surdoses, communiquer avec le centre d'information sur les poisons en composant le 131126 (Australie).

5 PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES

Mécanisme d'action

Catégorie: Antithyroïdien.

Le propylthiouracile bloque la conversion périphérique de la thyroxine (T₄) en triiodothyronine (T₃) en inhibant l'incorporation d'iodure dans la tyrosine.

Le propylthiouracile n'interfère pas avec l'action et la libération de l'hormone thyroïdienne exogène. La réponse clinique ne se produit donc pas avant que l'hormone thyroïdienne en circulation et stockée sous forme de colloïde soit utilisée. Elle dépend donc en partie de la quantité de colloïde dans la glande. La chute rapide de la concentration sérique de triiodothyronine T₃, avant la chute des niveaux de thyroxine sérique (T₄), est parallèle à une amélioration clinique chez le patient thyrotoxique et est généralement observée après la première semaine. Le patient peut devenir euthyroïdien après 4 à 6 semaines.

Le propylthiouracile n'interfère pas avec l'efficacité des hormones thyroïdiennes administrées par voie orale ou par injection. L'administration prolongée de propylthiouracile peut entraîner une hyperplasie de la glande thyroïde attribuable à une hyperactivité thyrotrophique hypophysaire induite par une diminution de la sécrétion de thyroxine.

Essais cliniques

Aucune donnée disponible.

5.2 PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES

Absorption

Le propylthiouracile est rapidement absorbé.

Distribution

La liaison protéique du propylthiouracile est d'environ 75 %.

Métabolisme

Le médicament est métabolisé dans le foie.

Excrétion

La demi-vie dans le plasma est d'environ 2 heures (8,5 heures chez les patients anuriques T_{1/2}).

Le médicament est excrété dans la bile (voie principale) et environ 30 % est excrété dans l'urine sous forme de métabolites ou de médicament non métabolisé.

5.3 DONNÉES DE SÉCURITÉ PRÉCLINIQUES

Génotoxicité

Aucune donnée disponible.

Carcinogénicité

Aucune donnée disponible.

6 DÉTAILS PHARMACUTIQUES

6.1 LISTE DES EXCIPIENTS

Les ingrédients inactifs sont le lactose monohydraté, le stéarate de magnésium, la povidone, le lauryl sulfate de sodium et l'amidon de maïs.

6.2 INCOMPATIBILITÉS

Aucune incompatibilité n'a été décelée ou identifiée dans le cadre de l'enregistrement de ce médicament.

6.3 DURÉE DE CONSERVATION

En Australie, de l'information sur la durée de conservation se trouve dans le sommaire public de l'Australian Register of Therapeutic Goods (ARTG)¹. La date de péremption se trouve sur l'emballage.

6.4 PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver à une température de moins de 30 °C.

6.5 NATURE ET CONTENU DU FLACON

Les comprimés de PTU^{MC} 50 mg sont vendus dans un flacon contenant 100 comprimés.

Code de produit Phebra: TAB001

6.6 PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION

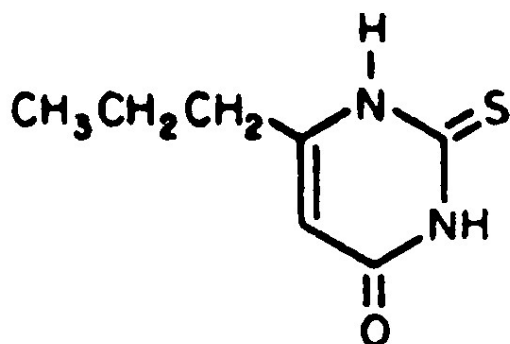
En Australie, tout médicament non utilisé ou périmé doit être apporté à la pharmacie locale, qui se chargera de son élimination.

6.7 PROPRIÉTÉS PHYSICOCHIQUES

Nom chimique : 1,2-dihydro-6-propyl-2-thioxopyrimidine-4-one

Le poids moléculaire du composé est de 170,2 et sa formule moléculaire est C₇H₁₀N₂OS.

Structure chimique



Numéro CAS

51-52-5

¹ AUST R 13319

7 APPENDICE DES MÉDICAMENTS (NORME SUR LES POISONS)

Appendice 4 – Médicament sur ordonnance seulement

8 PROMOTEUR

Phebra² Pty Ltd
19 Orion Road, Lane Cove West, NSW 2066, Australie.
Téléphone: 1800 720 020

9 DATE DE LA PREMIÈRE APPROBATION

28 août 1991

10 DATE DE RÉVISION

24 février 2020

TABLEAU SOMMAIRE DES MODIFICATIONS

Section modifiée	Sommaire de la nouvelle information
Toutes	Reformatage de l'information sur le produit à la nouvelle forme
2	Modification rédactionnelle mineure – ajout de texte pour assurer une cohérence avec le texte de l'étiquette principale de PTU
4.2	Modification rédactionnelle mineure visant à améliorer la clarté des phrases
4.4	Modification rédactionnelle mineure
4.5	Modification rédactionnelle mineure
4.8	Modification rédactionnelle mineure
6.1	Modification rédactionnelle mineure – harmonisation des noms des excipients avec l'AAN
8	Modification rédactionnelle mineure

² Phebra et le symbole Phi sont des marques de commerce de Phebra Pty Ltd, 19 Orion Road, Lane Cove West, NSW 2066, Australie.