

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1 NOM DU MÉDICAMENT

Comprimés de 50 mg de propylthiouracile

2 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 50 mg de propylthiouracile.

Excipient ayant un effet connu :

Chaque comprimé contient 33,5 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir la section 6.1.

3 PRÉSENTATION PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

Comprimé d'environ 6,5 mm sur 3 mm, blanc, rond, biconvexe.

4 PARTICULARITÉS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le propylthiouracile 50 mg est indiqué chez les adultes (y compris les personnes âgées) et chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 18 ans pour traiter l'hyperthyroïdie.

4.2 Posologie et administration

Posologie

Adultes, y compris les personnes âgées

Initialement, 300 à 600 mg par jour, en une seule prise ou en doses fractionnées jusqu'à ce que le patient atteigne un état euthyroïdien.

Lorsque l'état de santé est maîtrisé (en général après 1 à 2 mois), la dose est diminuée pour atteindre 50 à 150 mg par jour et est maintenue pendant 1 à 2 ans.

Patients souffrant d'insuffisance rénale

Débit de filtration glomérulaire (DFG) 10 à 50 ml/min, 75 % de la dose.

DFG < 10 ml/min, 50 % de la dose.

Patients souffrant d'une maladie hépatique

Dose réduite.

Population pédiatrique

Enfants âgés de moins de 6 ans : pour des considérations d'innocuité, le propylthiouracile 50 mg ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 6 ans.

Enfants âgés de 6 à 10 ans : initialement, 50 à 150 mg par jour, en une seule prise ou en doses fractionnées.

Enfants âgés de plus de 10 ans : initialement, 150 à 300 mg par jour, en une seule prise ou en doses fractionnées.

Administration

Par voie orale.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à l'ingrédient actif ou à l'un des excipients énumérés à la section 6.1.

Réaction antérieure d'hypersensibilité sévère au propylthiouracile, par exemple : agranulocytose, hépatite, vascularite et néphrite.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'utilisation

En raison du risque d'agranulocytose, il est conseillé d'avertir les patients de signaler immédiatement à leur médecin l'apparition de maux de gorge, de fièvre, d'aphtes, d'ecchymoses, de malaises, de maladies non spécifiques ou d'autres symptômes d'infection. Un bilan sanguin complet doit être réalisé et le traitement doit être immédiatement interrompu en cas de signes cliniques ou de résultats sanguins indiquant une neutropénie.

Le temps de prothrombine doit être surveillé pendant le traitement, en particulier avant une intervention chirurgicale, car le propylthiouracile peut provoquer une thrombocytopénie.

Insuffisance hépatique et rénale

Quelques cas de réactions hépatiques graves, tant chez l'adulte que chez l'enfant, y compris des cas mortels et des cas nécessitant une transplantation hépatique, ont été rapportés avec le propylthiouracile. Dans la majorité des cas, la réaction hépatique est survenue dans les six mois, mais le délai de survenue peut varier. Si des anomalies significatives des enzymes hépatiques apparaissent pendant le traitement par le propylthiouracile, le médicament doit être arrêté immédiatement (voir section 4.8).

Le propylthiouracile doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale ou une maladie hépatique (voir section 4.2). Les patients doivent être informés des symptômes de dysfonctionnement hépatique (anorexie, prurit, douleur en haut à droite, etc.) et invités à les signaler immédiatement. La survenue d'une nécrose hépatique peut avoir des conséquences mortelles. (voir section 4.8).

Intolérance aux sucres

Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Une surveillance régulière de la fonction thyroïdienne (dosage des hormones thyroïdiennes et de la TSH) est nécessaire pendant le traitement par les antithyroïdiens afin d'éviter tout surdosage (voir section 4.9).

4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres types d'interaction

Les médicaments peuvent modifier l'état de la thyroïde et alors affecter les posologiques de la théophylline, de la digoxine ou des bêtabloquants. Il peut être nécessaire de réduire les doses de théophylline, de digoxine ou de bêtabloquants lorsque la fonction thyroïdienne revient à la normale.

Un traitement préalable au propylthiouracile peut réduire l'efficacité du traitement de l'hyperthyroïdie par radio-iode (^{131}I). Cette hypothèse est étayée par quatre études,

dont une étude randomisée portant sur 80 patients qui a démontré une réduction d'environ 50 % du taux de guérison un an après le traitement par ¹³¹I chez les patients traités antérieurement par le propylthiouracile.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Chez les femmes enceintes, l'hyperthyroïdie doit être traitée de façon adéquate afin de prévenir de graves complications pour la mère et le fœtus.

Le propylthiouracile traverse la barrière placentaire.

Les études sur les animaux sont insuffisantes en ce qui concerne la toxicité pour la reproduction.

Les études épidémiologiques fournissent des résultats contradictoires concernant le risque d'anomalies congénitales.

Une évaluation individuelle des risques et des bienfaits est nécessaire avant le début d'un traitement par propylthiouracile pendant la grossesse. Le propylthiouracile doit être administré à la dose efficace la plus faible pendant la grossesse, sans administration supplémentaire d'hormones thyroïdiennes. Si le propylthiouracile est utilisé durant la grossesse, une surveillance étroite de la mère, du fœtus et du nouveau-né est recommandée.

Le propylthiouracile peut être administré pendant la grossesse. Il traverse le placenta et, à fortes doses, peut provoquer un goitre fœtal et une hypothyroïdie. Il convient donc d'administrer la dose la plus faible possible et de contrôler la fonction thyroïdienne toutes les quatre à six semaines pour assurer un contrôle optimal.

Allaitement

Le propylthiouracile passe également dans le lait maternel et atteint une concentration d'environ 10 %, mais cela n'empêche pas l'allaitement. Le développement et la fonction thyroïdienne du nourrisson doivent être étroitement surveillés. La dose efficace la plus faible doit être utilisée.

Fertilité

Hommes

L'hyperthyroïdie peut provoquer une réduction marquée de la numération des spermatozoïdes et entraîner une infertilité. Un traitement au propylthiouracile peut entraîner une régularisation du nombre de spermatozoïdes une fois que la fonction thyroïdienne est contrôlée.

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent être informées des risques potentiels liés à l'utilisation du propylthiouracile pendant la grossesse.

L'hyperthyroïdie peut entraîner une réduction de la fertilité. Le traitement au propylthiouracile peut entraîner une régularisation rapide de la fertilité une fois que la fonction thyroïdienne est contrôlée.

4.7 Effets sur la conduite automobile et l'utilisation de la machinerie

Le propylthiouracile 50 mg n'a pas ou a peu d'effet sur les capacités à conduire une automobile ou à utiliser de la machinerie.

4.8 Effets indésirables

Troubles sanguins et du système lymphatique

Leucopénie réversible. Rarement, l'agranulocytose, la thrombocytopénie, la leucopénie, l'anémie aplasique, la pancytopenie. Une complication rare liée au traitement est une propension aux hémorragies associées à une hypoprothrombinémie et qui peut être contrôlée par l'administration de phytoménadione.

Troubles du système immunitaire

Des cas de pneumonie interstitielle, d'hémorragie alvéolaire, de lymphadénopathie, d'arthrite, de néphrite, de vascularite et de syndromes de type lupus érythémateux sont survenus chez certains patients prenant des antithyroïdiens de la famille des thio - urées. Un phénomène immunitaire a été évoqué. De rares cas de glomérulonéphrite aiguë ont également été signalés. Les réactions d'hypersensibilité peuvent également être associées au développement d'anticorps cytoplasmiques antineutrophiles (ANCA).

Troubles du système nerveux

Céphalée.

Troubles de l'oreille et du labyrinthe

Dans de rares cas, le propylthiouracile peut entraîner des troubles auditifs. Ces troubles s'atténuent généralement après l'arrêt du médicament.

Troubles gastrointestinaux

Nausées, dérangements gastro-intestinaux, altération du goût. Rarement des vomissements.

Troubles hépatobiliaires

Jaunisse (généralement cholestatique), nécrose hépatique (avec parfois des conséquences mortelles), encéphalopathie. Plus fréquemment, des anomalies asymptomatiques aux analyses de la fonction hépatique (augmentation des concentrations sériques de bilirubine, d'alanine transaminase et/ou de phosphatase alcaline) peuvent se produire avec le propylthiouracile. Ces anomalies sont réversibles lors de la réduction de la dose ou de l'arrêt du traitement.

Fréquence indéterminée : hépatite, insuffisance hépatique.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané

Éruptions cutanées papulaires légères, prurit, urticaire, alopécie, vascularite cutanée.

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs

Myopathie, arthralgie.

Divers

Fièvre.

Déclaration des effets indésirables présumés

Il est important de déclarer les effets indésirables présumés après que le médicament ait été approuvé. Cela permet une surveillance continue du rapport bénéfice / risque du médicament. Les professionnels de la santé sont invités à déclarer tout effet secondaire par le biais du site internet de *Yellow Card Scheme* www.mhra.gov.uk/yellowcard ou au moyen de l'application *MHRA Yellow Card* disponible dans Google Play ou l'App Store d'Apple.

4.9 Surdosage

Symptômes

Un goitre et une hypothyroïdie peuvent être induits par un surdosage répété. Un seul surdosage n'est pas dangereux. Le surdosage peut se manifester par des vomissements et céphalées, de la fièvre, de l'arthralgie, du prurit, une détresse épigastrique et une pancytopenie.

Traitement

Le traitement du surdosage du propylthiouracile doit avoir pour objectif de minimiser la quantité de médicament absorbée dans la circulation. Le traitement doit comprendre une consommation abondante de liquides par voie orale. Du charbon actif peut également être utilisé. Des mesures générales et de soutien doivent ensuite être appliquées. Une analyse complète sanguine doit être envisagée en raison d'un risque faible de complications hématologiques, et un traitement approprié doit être administré en cas d'hypoplasie de la moelle osseuse.

Il n'existe pas d'antidote spécifique au propylthiouracile.

5 CARACTÉRISTIQUES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Caractéristiques pharmacodynamiques

Groupe pharmacologique : traitement thyroïdien. *ATC Code* : H03BA02

Mode d'action

Le propylthiouracile est un médicament antithyroïdien qui inhibe la formation d'hormones thyroïdiennes. Cette action s'effectue en interférant à la fois avec l'incorporation de l'iode dans les « résidus tyrosyl » et avec l'association de ces résidus pour former des iodothyronines. Le propylthiouracile réalise ces actions par l'inhibition de l'enzyme peroxydase.

Effets pharmacodynamiques

Ses effets ne se manifestent qu'après une période pouvant aller jusqu'à 3 ou 4 semaines, car toute hormone produite doit être utilisée avant que les concentrations circulatoires ne diminuent.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le propylthiouracile est rapidement absorbé à partir de l'intestin et atteint un pic sanguin moyen environ une heure après l'administration orale d'une dose. Entre la moitié et les trois quarts de la dose orale sont biodisponibles en raison d'une absorption incomplète ou d'un effet de premier passage rapide par le foie.

Distribution

La demi-vie plasmatique est de 1 à 3 heures, le volume de distribution est d'environ 30 litres avec une liaison de protéines plasmatiques d'environ 80 %.

Élimination

La majorité de la dose se conjugue à l'acide glucuronique qui est excrété dans l'urine.

5.3 Données précliniques d'innocuité

Aucune étude systématique de toxicologie animale à long terme n'a été réalisée. Certaines études à court terme, menées lors de la mise sur le marché de cette classe de médicaments, montrent que les rats et les rongeurs, traités par de fortes doses de propylthiouracile et rendus nettement hypothyroïdiens, développent fréquemment une hyperplasie thyroïdienne, des adénomes, des carcinomes, des adénomes hypophysaires et une hyperplasie parathyroïdienne.

6 DÉTAILS PHARMACOLOGIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté
Acacia séché par pulvérisation
Croscarmellose sodique
Laurylsulfate de sodium
Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de validité

3 ans.

6.4 Précautions particulières pour l'entreposage

Conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

Flacons en polypropylène blanc équipés d'un bouchon inviolable en polyéthylène haute densité (PEHD) contenant 100 comprimés.

Plaquette thermoformée opaque en aluminium/PVC/PVDC contenant 14 comprimés. Deux ou quatre plaquettes sont fournies par emballage (28 ou 56 comprimés).

Les formats d'emballage ne sont pas tous commercialisés.

6.6 Précautions particulières de mise au rebut

Tout médicament déchet non utilisé doit être éliminé conformément aux exigences locales.

7 DÉTENTEUR DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Halewood Chemicals Limited
The Mill, Horton Road, Stanwell Moor,
Staines, Middlesex, TW19 6BJ, R.-U.

**8 NUMÉRO D'AUTORISATION DE
COMMERCIALISATION**

PL 00042/0205

**9 DATE DE LA PREMIÈRE APPROBATION ET DE
RENOUVELLEMENT**

15.12.2016

10 DATE DE RÉVISION DU DOCUMENT