

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

PROPYLEX 50 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Propylthiouracile 50 mg
Pour un comprimé.

Excipients à effet notoire : lactose, saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Hyperthyroïdies.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Maladie de Basedow : deux schémas thérapeutiques sont possibles :

a) Propylthiouracile seul :

Le traitement sera débuté par une dose d'attaque pour obtenir la réduction de l'hyperthyroïdie en général en 3 à 5 semaines (surveillance clinique et hormonale). Les doses seront alors baissées progressivement pour atteindre en 3 ou 4 mois une dose d'entretien qui sera poursuivie en général au moins 18 mois.

L'adaptation du traitement est indispensable car :

- pour une posologie insuffisante : les signes d'hyperthyroïdie réapparaissent ou s'aggravent;
- pour une posologie excessive : une hypothyroïdie s'installe, caractérisée d'abord par une baisse de T4, puis l'élévation de la TSH, d'où l'augmentation du volume du goitre.

L'administration se fait ordinairement en trois prises quotidiennes :

- 300 à 450 mg, soit 6 à 9 comprimés par jour chez l'adulte.
- 150 à 300 mg, soit 3 à 6 comprimés par jour chez l'enfant de plus de 10 ans.

- parfois, peuvent être utilisées des posologies plus faibles (50 à 300 mg par jour) en cas d'hyperthyroïdie discrète, de grossesse ou d'intolérance suspectée aux antithyroïdiens (cf. infra).

Exceptionnellement en cas d'hyperthyroïdie sévère (crise thyrotoxique) ou rebelle (surcharge en iode), des posologies plus élevées de 600 à 1200 mg par jour chez l'adulte peuvent être utilisées.

Traitement d'entretien : dès l'amélioration clinique et normalisation de la T4, la posologie est réduite à 50 à 200 mg par jour (soit 1 à 4 comprimés), en une, deux ou trois prises quotidiennes.

b) Propylthiouracile + hormone thyroïdienne :

- Première phase : administration de l'antithyroïdien à la posologie d'attaque mentionnée ci-dessus jusqu'à obtention d'une réduction de l'hyperthyroïdie biologique (baisse de T4) obtenue en général en trois à cinq semaines.
- Seconde phase : poursuite de l'antithyroïdien à la même posologie, mais en association à l'hormone thyroïdienne (Lévothyroxine ou Triiodothyronine) pour obtenir l'euthyroïdie.
- Maintien du schéma thérapeutique en général au moins jusqu'au 18ème mois.

Autres hyperthyroïdies :

- Nodules toxiques et goitres multinodulaires (surtout en préparation à la chirurgie, à l'iode radioactif) : traitement initial en fonction de la sévérité de la symptomatologie (1 à 6 comprimés par jour en trois prises) et secondairement adapté en fonction de l'état clinique et hormonal.
- En principe, le propylthiouracile (et les autres antithyroïdiens) n'est pas adapté à la prise en charge thérapeutique des hyperthyroïdies liées aux thyroïdites subaiguës ou du post-partum, aux métastases fonctionnelles des cancers, aux adénomes thyroïdiques et aux états de résistance aux hormones thyroïdiennes.

Mode d'administration

Voie orale.

A avaler avec un verre d'eau.

4.3. Contre-indications

- Cancer de la thyroïde TSH-dépendant,
- Affections hématologiques graves préexistantes,
- Hypersensibilité aux thiouraciles (benzylthiouracile et/ou propylthiouracile), ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- Hypersensibilité sévère au carbimazole,

- Antécédents de vascularite.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Atteintes hématologiques et surveillance biologique

Tout patient prenant ce médicament doit savoir que l'apparition de fièvre, d'angine ou d'une autre infection impose la réalisation immédiate de l'hémogramme. En cas de poussée fébrile avec ou sans infection ORL, dans l'attente des résultats de l'hémogramme, le traitement doit être arrêté, en raison du risque d'agranulocytose.

Le traitement ne doit pas être administré sans confirmation biologique de l'hyperthyroïdie.

Une surveillance régulière du bilan thyroïdien au cours du traitement doit être poursuivie. En raison du risque de leucopénie, de thrombopénie et d'agranulocytose (0,7 %), une surveillance systématique de l'hémogramme (NFS) doit être réalisée : avant le début du traitement, puis tous les 10 jours durant les deux premiers mois de la prescription, lors de chaque contrôle hormonal et systématiquement lors de fièvre et d'infection.

Interaction médicamenteuse

L'hyperthyroïdie non traitée agit sur l'hémostase en majorant l'effet des anticoagulants oraux. Le traitement antithyroïdien, en rétablissant une euthyroïdie, impose de reconstrôler l'INR dans les premiers temps, dans la mesure où la réponse au traitement anticoagulant oral peut alors être diminuée.

Atteintes hépatiques et surveillance biologique

Des cas de réactions hépatiques sévères, chez l'adulte et l'enfant, incluant des cas de décès et des cas nécessitant une transplantation hépatique, ont été rapportés avec le propylthiouracile. Le délai d'apparition de ces effets a été variable, mais dans la majorité des cas la réaction hépatique est survenue dans les 6 mois suivant le début du traitement par le propylthiouracile.

Une surveillance régulière du bilan hépatique doit être réalisée : transaminases, gamma-GT et phosphatases alcalines, après l'initiation du traitement par propylthiouracile en même temps que la surveillance de la NFS (avant le début, tous les 10 jours pendant les 2 premiers mois) et lors de chaque contrôle hormonal ou devant tout signe clinique pouvant évoquer une atteinte hépatique.

Si le taux d'enzymes hépatiques devient significativement anormal durant le traitement avec le propylthiouracile, le traitement doit être arrêté immédiatement.

Vascularites

En cas de réaction cutanée (purpura vasculaire), arthralgie, syndrome inflammatoire, atteinte rénale ... un diagnostic de vascularite et une recherche d'anticorps anticytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) devra être effectué. PROPYLEX devra être immédiatement arrêté. En effet des cas de vascularites ont été décrits avec les antithyroïdiens de synthèse et plus particulièrement avec le propylthiouracile pouvant mettre en jeu la vie du patient.

Intolérance au lactose et/ou saccharose

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient du saccharose. Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

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

Sans objet.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

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

Grossesse

Chez les femmes enceintes, l'hyperthyroïdie doit faire l'objet d'un traitement approprié afin de prévenir la survenue de graves complications maternelles et fœtales.

Le propylthiouracile peut traverser la barrière placentaire humaine.

Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure sur la toxicité sur la reproduction. Les études épidémiologiques donnent des résultats contradictoires concernant le risque de malformations congénitales.

Une évaluation du rapport bénéfice/risque individuel est nécessaire avant d'initier un traitement par le propylthiouracile pendant la grossesse. En cas d'utilisation de propylthiouracile pendant la grossesse, il convient d'administrer la dose efficace la plus faible sans administration additionnelle d'hormones thyroïdiennes. En cas d'utilisation de propylthiouracile pendant la grossesse, une surveillance maternelle, fœtale et néonatale étroite est recommandée.

Allaitement

Le passage du propylthiouracile dans le lait maternel est faible, et les données relatives au suivi d'enfants allaités sont pauvres, mais il ne semble pas y avoir de conséquences néonatales décrites.

En conséquence, par mesure de prudence, en raison du manque d'expérience clinique, il est préférable d'éviter d'allaiter ; néanmoins, en cas d'allaitement une surveillance régulière du nouveau-né devra être mise en route.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Sauf mention contraire, la fréquence des effets indésirables n'est pas connue.

Toute augmentation du volume du goitre doit, en premier lieu, faire évoquer une hypothyroïdie par surdosage.

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Agranulocytose

Aplasie médullaire

Leucopénie

Neutropénie

Thrombopénie

La leucopénie peut être annoncée par de la fièvre, une angine, une infection, mais l'agranulocytose ou l'aplasie médullaire sont de survenue habituellement brutale, nécessitant l'arrêt du traitement et la réalisation d'une numération formule sanguine en urgence.

Affections du système immunitaire :

Vascularite

Anticorps anti cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) augmentés

Affections gastro-intestinales :

Diarrhée

Douleur abdominale

Dysgeusie

Nausée

Vomissement

Affections hépatobiliaires :

Hépatite

Insuffisance hépatique

Des cas d'hépatites et d'insuffisance hépatique ont été rapportés, dans la majorité des cas régressant à l'arrêt du traitement. De rares cas de décès ainsi que des cas de transplantation hépatique ont été rapportés.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Eruption cutanée

Erythème

Prurit

Urticaire

Ces effets indésirables surviennent surtout en début de traitement. Ils sont parfois transitoires, résolutifs sous antihistaminiques, mais peuvent nécessiter l'arrêt de la thérapeutique s'ils sont sévères ou persistent.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Arthralgie

Myalgie

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté 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.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Passage en hypothyroïdie avec élévation de la TSH et augmentation du volume du goitre.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTITHYROIDIENS, Propylthiouracile, Antithyroïdien de synthèse (H : hormones-sauf sexuelles), code ATC : H03BA02.

Mécanisme d'action

Actif par voie orale, le propylthiouracile bloque l'hormonogénèse thyroïdienne en inhibant l'organification de l'iode et le couplage des iodotyrosines en iodothyronines. En outre, il inhibe la conversion périphérique de T4 (thyroxine) en T3 (triiodothyronine) par blocage de la désiodase de type 1 (foie, rein, thyroïde). Comme pour tous les antithyroïdiens de synthèse, on constate sous propylthiouracile une diminution des titres d'anticorps antithyroïdiens, notamment thyroïdostimulants.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La biodisponibilité par voie orale est de l'ordre de 75 %. Le pic plasmatique est obtenu en une heure à une heure et demie.

Distribution

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 75 %. Le propylthiouracile se concentre au niveau de la thyroïde. Le propylthiouracile traverse la barrière placentaire et est faiblement excrété dans le lait.

Biotransformation

Le métabolisme est hépatique majoritairement par glucuroconjugaison.

Élimination

L'élimination du médicament et de ses métabolites est rénale. La demi-vie d'élimination plasmatique est de 1 à 2 heures. Elle est augmentée en cas d'insuffisance rénale.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité chez l'animal ont montré des effets liés à l'action antithyroïdienne du propylthiouracile.

Des effets sur le développement embryofœtal sont observés ; ils sont liés au passage transplacentaire du propylthiouracile et aux effets exercés sur le fonctionnement de la thyroïde foetale.

Le propylthiouracile est classé comme cancérogène chez l'animal ; après l'administration orale du produit, on observe l'apparition de tumeurs thyroïdiennes chez la souris, le rat, le hamster, le cobaye et des adénomes hypophysaires chez la souris.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Cellulose microcristalline, lactose monohydraté, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, carboxyméthylamidon sodique (type A), sirop simple.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 (3 x 10) comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

90 (9 x 10) comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

A avaler avec un verre d'eau.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

ASSISTANCE PUBLIQUE-HOPITAUX DE PARIS-AP-HP

55 BOULEVARD DIDEROT CS 22305

75610 PARIS CEDEX 12

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

• 34009 381 301 1 9 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

• 34009 381 302 8 7 : 90 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.