

INFORMATION POSOLOGIQUE

Pr **PROPYL-THYRACIL**^{MD}

(comprimés de propylthiouracile, USP)

Inhibiteur thyroïdien

Laboratoires Paladin
100 Blvd Alexis-Nihon, Bureau 600
Saint-Laurent, Quebec, Canada
H4M 2P2

Date de la révision :
Le 6 avril 2020
Version : 6.0

N° de contrôle : 233767

INFORMATION POSOLOGIQUE

Pr **PROPYL-THYRACIL** MD

(comprimés de propylthiouracile, USP)

Inhibiteur thyroïdien

EFFET

Le propylthiouracile affecte la synthèse des hormones thyroïdiennes en inhibant l'incorporation de l'iodure à la thyroglobuline. Il n'inactive pas les hormones thyroïdiennes produites antérieurement ni n'interfère avec leur libération de la glande.

En outre, selon l'activité de la maladie et selon si le patient a antérieurement reçu ou non de l'iodure, les effets cliniques ne se manifesteront pas avant que les hormones thyroïdiennes stockées soient épuisées.

La réponse clinique pourrait prendre jusqu'à deux semaines. Le propylthiouracile pourrait également diminuer le taux de conversion de la T₄(1-thyroxine) à la T₃(triiodothyronine) dans les tissus périphériques.

Le propylthiouracile ne diminue pas la capture de l'iodure.

Chez les patients qui y répondent, la rémission prolongée peut se présenter après seulement quelques mois de traitement, mais pourrait prendre jusqu'à plusieurs années. La durée moyenne du traitement est habituellement d'un an.

Selon des données, l'interruption du traitement dès que l'état euthyroïdien est atteint est aussi efficace chez certains patients qu'un traitement d'une durée d'un an ou plus.

INDICATIONS

Le propylthiouracile est indiqué :

1. pour la prise en charge médicale de l'hyperthyroïdie;
2. en association avec l'iode radioactif afin de hâter la récupération avant que les effets de la radiothérapie ne se manifestent;
3. pour la maîtrise de la thyrotoxicose avant l'intervention chirurgicale;
4. pour la prise en charge de la crise thyrotoxique lorsqu'il est utilisé en association à d'autres mesures thérapeutiques.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité ou réaction idiosyncrasique au propylthiouracile.

Femmes qui allaitent.

AVERTISSEMENTS

Mise en garde et précautions importantes

Hépatotoxicité (voir section Fonction hépatique ci-dessous)

Fonction hépatique : Des lésions hépatiques entraînant une insuffisance hépatique, une transplantation hépatique ou la mort ont été signalées chez des patients adultes et pédiatriques traités par propylthiouracile. Aucun cas d'insuffisance hépatique n'a été signalé chez les patients pédiatriques traités par méthimazole. C'est pourquoi le propylthiouracile n'est pas recommandé pour les patients pédiatriques, sauf lorsque le méthimazole n'est pas bien toléré et que l'intervention chirurgicale ou le traitement à l'iode radioactif ne sont pas appropriés. L'hépatotoxicité découlant du propylthiouracile n'est pas liée à la dose et semble être idiosyncrasique selon une composante auto-immune. La nécrose hépatocellulaire et l'insuffisance hépatique fulminante ont été signalées chez des patients traités par propylthiouracile. Ces réactions surviennent habituellement au cours des deux premiers mois du traitement par propylthiouracile. L'atteinte est réversible lors de l'arrêt du propylthiouracile, bien qu'une encéphalopathie et/ou une nécrose hépatique considérable aient été signalées. La

surveillance régulière des transaminases sériques n'est pas requise mais pourrait être recommandée chez les patients ayant des antécédents de maladie hépatique ou présentant d'autres facteurs de risque liés à l'hépatite, par exemple la consommation d'alcool. Cessez le propylthiouracile en présence de signes et de symptômes d'atteinte hépatique. La continuation du traitement par thionamide est contre-indiquée étant donné que la reprise du traitement s'est avérée mortelle.

Vascularite : Des cas de vascularite entraînant de graves complications, voire la mort, ont rarement été signalés chez des patients traités par propylthiouracile. Les cas de vascularite comprennent : la glomérulonéphrite, la vascularite cutanée leucocytoclasique, l'hémorragie alvéolaire ou pulmonaire, l'angéite cérébrale et la colite ischémique. La plupart des cas ont été associés à une vascularite positive aux anticorps anticytoplasme des neutrophiles (ANCA). La détection précoce de la vascularite est importante pour prévenir les lésions aux organes à long terme ou la mort. Si l'on soupçonne une vascularite, il faut interrompre le traitement par propylthiouracile et déclencher une intervention appropriée.

Utilisation pendant la 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.

L'utilisation judicieuse du propylthiouracile s'avère un traitement efficace de l'hyperthyroïdie chez les femmes enceintes. Cependant, le médicament traverse facilement la barrière placentaire et peut occasionner le goitre, voire l'hypothyroïdie, chez le fœtus en développement. De rares cas d'anomalie congénitale ont été observés après la commercialisation (voir la section **Effets indésirables observés après la commercialisation**). 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 pendant la grossesse, ou si la patiente devient enceinte pendant qu'elle prend ce médicament, elle doit être avertie du danger

potentiel pour le fœtus. Une surveillance étroite de la fonction thyroïdienne chez la mère, le fœtus et le nouveau-né est recommandée, et la dose du propylthiouracile sera modifiée au besoin.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant le traitement par PROPYL-THYRACIL.

PRÉCAUTIONS

La dose de PROPYL-THYRACIL^{MD} doit être réduite ou interrompue de manière temporaire si des signes d'hypothyroïdie se présentent lors du traitement.

La formule sanguine devrait être déterminée avant l'instauration du traitement. Les patients recevant le propylthiouracile sont tenus d'aviser leur médecin s'ils présentent une fièvre, un mal de gorge, des hémorragies ou des contusions anormales, ou une éruption cutanée. Dans de tels cas, la formule leucocytaire et le taux de globules blancs doivent être vérifiés afin de déterminer s'il y a présence de leucopénie grave ou d'agranulocytose.

À l'occasion, on a signalé une hypoprothrombinémie découlant du propylthiouracile, ce qui entraîne une augmentation de l'effet des anticoagulants. Les doses d'anticoagulants administrées par voie orale et de manière concurrente doivent être ajustées en conséquence.

La vascularité et la grosseur de la glande thyroïde peuvent augmenter lors du traitement par propylthiouracile. Cela indique un surtraitement et exige un dosage réduit.

Lorsque le propylthiouracile est administré avant l'intervention chirurgicale, l'iode, sous forme de solution iodée concentrée (solution de Lugol ou d'iodure de potassium) doit être administré de manière concomitante pendant sept à dix jours avant l'intervention chirurgicale. La justification de cette marche à suivre est la réduction de la vascularité et de la fragilité de la glande thyroïde.

Demander aux patients de signaler rapidement les symptômes qui peuvent être associés à une vascularite, notamment une nouvelle éruption cutanée, une hématurie ou une diminution du débit urinaire, une dyspnée ou une hémoptysie.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les réactions indésirables les plus graves associées au propylthiouracile sont l'agranulocytose, l'hépatotoxicité et, rarement, la vascularite systémique. Le rétablissement est souvent possible à la suite d'un arrêt immédiat du médicament.

Sang

L'incidence de l'agranulocytose est inférieure à 0,5 %. Elle se développe habituellement au cours des quelques premiers mois de traitement, est liée à la dose et est réversible moyennant l'interruption rapide du médicament.

La leucopénie accompagnée de granulocytopénie, l'anémie hémolytique, la thrombocytopénie, l'hypoprothrombinémie accompagnée de manifestations hémorragiques, l'anémie aplastique, la leucémie myéloïde et l'hyperglobulinémie ont été signalées.

Foie

On estime que la fréquence de l'hépatotoxicité est de 0,1 à 0,2 % chez les patients traités par propylthiouracile. L'hépatotoxicité découlant du propylthiouracile n'est pas liée à la dose et semble être idiosyncrasique selon une composante auto-immune. La nécrose hépatocellulaire et l'insuffisance hépatique fulminante ont été signalées chez des patients traités par propylthiouracile. Ces réactions surviennent habituellement au cours des deux premiers mois du traitement par propylthiouracile. L'atteinte est réversible lors de l'arrêt du propylthiouracile, bien qu'une encéphalopathie et/ou une nécrose hépatique considérable aient été signalées.

(consultez la section AVERTISSEMENTS)

Peau

L'urticaire, le prurit et l'éruption cutanée papulaire légère pouvant être accompagnée de purpura sont les réactions cutanées les plus courantes; (incidence d'environ 3 %).

La perte ou la dépigmentation des cheveux est moins courante.

Deux cas d'éruption vésiculaire chez les nouveau-nés ont été signalés en lien avec le traitement par propylthiouracile chez la mère.

Divers

Les nausées, les vomissements, la gêne abdominale, la somnolence, le mal de tête, l'arthralgie et la paresthésie surviennent à l'occasion.

Réactions très rares

La fièvre médicamenteuse, la lymphadénopathie, la splénomégalie, l'hépatite, l'ictère hépatocanaliculaire, la névrite, la néphrite, la sialo-adénopathie, la kératite récurrente, les troubles conjonctivaux, les troubles des tissus conjonctifs ressemblant à la polyartérite, l'arthrite, le lupus érythémateux et la réaction ototoxique se présentant comme une déficience auditive unilatérale sensorineurale.

Effets indésirables observés après la commercialisation

Des cas d'anomalie congénitale ont rarement été signalés chez les nouveau-nés dont la mère était traitée par propylthiouracile et d'autres médicaments pendant la grossesse. On ne connaît pas exactement les types d'anomalies congénitales qui sont associées au propylthiouracile, mais ces anomalies peuvent comprendre une imperforation anale, une auricule accessoire, une malrotation intestinale, une malformation gastro-intestinale et une communication interventriculaire (voir la section **Avertissements**).

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT EN CAS DE SURDOSAGE

<p>Si vous soupçonnez un surdosage du médicament, communiquez avec le centre anti-poison régional.</p>
--

On a signalé un cas de surdosage du propylthiouracile dans la documentation dans laquelle le patient a développé le purpura de Henoch-Schoenlein (HSP) pour lequel la relation de cause à effet avec le médicament n'a pu être confirmée.

Le surdosage peut entraîner un élargissement de la glande thyroïde accompagné de signes et de symptômes d'hypothyroïdie. Cela peut facilement être inversé en réduisant la dose du médicament, voire en l'interrompant de manière temporaire. Le traitement de remplacement par thyroxine peut être indiqué jusqu'à ce que le patient atteigne l'euthyroïdie.

Le surdosage chez les femmes enceintes peut entraîner des anomalies congénitales, tels le goitre et l'hypothyroïdie, chez le fœtus. Le nouveau-né doit faire l'objet d'un examen approfondi pour déceler les signes de l'hypothyroïdie et, en présence de celle-ci, un traitement de la glande thyroïde doit être instauré immédiatement.

L'hémorragie peut être maîtrisée par l'administration de vitamine K₁ et le dosage de PROPYL-THYRACIL^{MD} devrait être réduit.

DOSAGE ET ADMINISTRATION

Le traitement par PROPYL-THYRACIL^{MD} doit être personnalisé selon la gravité des symptômes et des signes d'hyperthyroïdie et la réponse au traitement.

Adultes

La dose initiale recommandée est de 50 à 100 mg (un à deux comprimés de PROPYL-THYRACIL^{MD} de 50 mg) toutes les huit heures et peut être augmentée au besoin jusqu'à une dose maximale de 500 mg/jour. Dans certains cas, des doses initiales allant jusqu'à 900 mg/jour peuvent s'avérer nécessaires.

Lorsque des doses supérieures à 300 mg/jour de PROPYL-THYRACIL^{MD} s'avèrent nécessaires, le médicament doit être administré toutes les quatre à six heures.

Habituellement après un traitement d'une ou de deux semaines, et assurément après un traitement de trois semaines, des signes objectifs d'amélioration clinique devraient être apparents.

Des réponses tardives sont parfois notées lorsque la thyroïde présente un élargissement inhabituel et que de l'iode (sous une ou l'autre de ses formes) a été administré antérieurement.

Le patient doit subir un examen médical de manière régulière et la dose de PROPYL-THYRACIL^{MD} doit être ajustée jusqu'à ce que le patient atteigne un état euthyroïdien (habituellement après six à huit semaines). À ce stade, la dose devrait être réduite d'un tiers toutes les quatre à six semaines jusqu'à un dosage d'entretien d'un comprimé de PROPYL-THYRACIL^{MD} de 50 mg deux ou trois fois par jour, administré à des intervalles réguliers.

Le traitement peut durer de six mois à trois ans. Habituellement, dans la moitié des cas, une rémission prolongée survient dans un délai d'un an ou deux.

S'il y a rémission, le PROPYL-THYRACIL^{MD} doit être interrompu au cours d'une période d'un mois ou deux durant laquelle le patient doit être surveillé de près.

Enfants

Recommandation pour la dose initiale : 150 mg/m²/24 h

- chez les enfants âgés de 10 ans ou plus : 150 à 300 mg/jour en doses divisées, administrées à des intervalles réguliers.
- chez les enfants âgés de six à 10 ans : 50 à 150 mg/jour en doses divisées, administrées à des intervalles réguliers.

Dose d'entretien général : 50 mg deux fois par jour en phase euthyroïdienne.

En cas d'insuffisance rénale :

W.M. Bennett et al. recommande le calendrier posologique suivant :

Débit de filtration glomérulaire (clairance de la créatinine)	10 à 50 ml/min	< 10 ml/min
Réduire la dose de	25 % par rapport à la dose d'entretien habituelle	50 % par rapport à la dose d'entretien habituelle

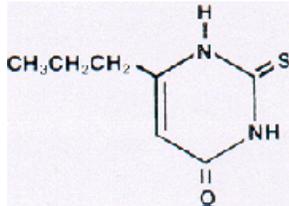
DISPONIBILITÉ

Un comprimé blanc, rond et biconvexe, gravé sur une face du sigle «PLB» et rainuré de l'autre avec le sigle «PPT» et le nombre 50 de part et d'autre, contient: 50 mg de propylthiouracile. Offert en flacons de 100 comprimés.

Un comprimé blanc, rond et biconvexe, gravé sur une face du sigle «PLB» et rainuré de l'autre avec le sigle «PPT» et le nombre 100 de part et d'autre, contient: 100 mg de propylthiouracile. Offert en flacons de 100 comprimés.

PHARMACOLOGIE

Formule développée :



Formule moléculaire : C₇H₁₀N₂OS

Nom chimique : 4(1H)-pyrimidinone,2,3-dihydro-6-propyl-2-thioxo-6-propyl-2-thiouracil

Masse moléculaire : 170,23

Description : Le propylthiouracile est une substance blanche, poudreuse et cristalline, féculuse à l'œil et au toucher et ayant un goût amer.

Solubilité : Il est légèrement soluble dans l'eau, modérément soluble dans l'alcool; légèrement soluble dans le chloroforme et l'éther, soluble dans l'ammoniac et les hydroxydes alcalins.

Il fond à environ 219 à 221 °C.

Une solution aqueuse saturée est neutre ou légèrement acide comparativement au tournesol.

Le PROPYL-THYRACIL^{MD} est photosensible et doit être conservé dans des flacons résistant à la lumière.

Caractéristiques pharmacologiques

L'absorption de quantités efficaces survient dans un délai de 20 à 30 minutes après l'administration orale.

Le propylthiouracile portant l'étiquette ^{35}S s'accumule dans la glande thyroïde. La fixation de protéines est d'environ 40 %.

Il traverse la barrière placentaire et se retrouve dans le lait de mères qui allaitent.

Les métabolites du propylthiouracile n'ont toujours pas été identifiés de manière satisfaisante. Jusqu'à la moitié de la dose de propylthiouracile se conjugue à l'acide glucuronique et est principalement éliminée par l'entremise des reins dans un délai de 24 heures. Seulement une petite quantité (1 à 3 %) du médicament se retrouve librement dans les urines.

Sa période radioactive sérique ou plasmique dure de 1 à 1,6 heure après l'administration par voie orale d'une dose unique.

L'effet d'une dose de 100 mg de propylthiouracile commence à disparaître dans un délai de deux à trois heures; une dose de 500 mg inhibe entièrement la fonction thyroïdienne pendant six à huit heures.

Le propylthiouracile inhibe la formation d'hormones thyroïdiennes surtout en gênant l'incorporation de l'iode en une forme organique. Cela est probablement dû à l'interférence avec le mécanisme d'oxydation de l'ion d'iodure par l'entremise des activités de la peroxydase thyroïdiennes.

Il a été observé que le captage de l'iode ^{131}I demeure élevé chez des patients hyperthyroïdiens même lorsqu'ils se rapprochent d'un état euthyroïdien; ceci suggère que son action pourrait être plus complexe, impliquant des effets sur le captage et le couplage organiques.

La rapidité de la réponse thérapeutique dépend largement de l'exhaustivité de l'obstruction de la synthèse des hormones thyroïdiennes, de la quantité d'hormones stockées et du taux de renouvellement périphérique de ces hormones.

La réponse clinique au propylthiouracile peut prendre jusqu'à deux semaines étant donné que la libération d'hormones thyroïdiennes n'est pas affectée.

BIBLIOGRAPHIE

1. AMA Drug Evaluations, prepared by the AMA Department of Drugs, Publishing Sciences Group Inc., Littleton, Mass., 3rd ed., 1977;599-614.
2. Bennett WM et al. Guidelines for drug therapy in renal failure. *Ann Intern Med* 1977;86:754-83.
3. Crooks J: Thyroid and antithyroid drugs in "Meyler's Side Effects of Drugs". In: Dukes MNG, ed. 1975;8:896-7.
4. Geffner DL, Azukizawa M, Hershman JM. Propylthiouracil blocks extrathyroidal conversion of thyroxine to triiodothyronine and augments thyrotropin secretion in man. *The J of Clin Inc* 1975;55:224-9.
5. Gilman AG, Murad F: Thyroid and antithyroid drugs in "The Pharmacological Basis of Therapeutics". In: Goodman LS, Gilman A, eds. Macmillan Publishing Co. Inc., N.Y., 5th ed., 1975;1398-1422.
6. Greer MA, Kammer H, Bouma DJ. Short-term antithyroid drug therapy for the thyrotoxicosis of Grave's Disease. *N Engl J Med* 1977;297:173-6.
7. Kampmann JP, Skovsted L. The kinetics of propylthiouracil in euthyroid and hyperthyroid subjects. *Acta Pharm* 1974;35:35
8. Marchant B, et al. The Accumulation of ³⁵S-Antithyroid drugs by the thyroid gland. *J Clin Endocrinol Metab* 1972;34:847-51.
9. Martindale, The Extra Pharmacopoeia. In: Ainley Wade, ed., The Pharmaceutical Press, London, 27th ed., 1977;303-4.
10. McKenzie JM: Hyperthyroidism in "Current Therapy". In: Conn HF, ed. W.B. Saunders Co., 1979;464-9.
11. Mujtaba Q, Burrow GN. Treatment of hyperthyroidism in pregnancy with propylthiouracil and methimazole. *Obstet Gynecol* 1975;46:282-6.
12. The United States Pharmacopoeia, 19th revision, United States Pharmacopoeial Convention Inc., 1975;423-4.
13. Williams HE: The thyroid, treatment of thyroid disorders in "Clinical Pharmacology - Basic Principles in Therapeutics". in: Melmon KL, Morrelli HF, eds. Macmillan Publishing Co. Inc., N.Y., 2nd ed., 1978;567-79.