

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrAPO-METHIMAZOLE

Comprimés de méthimazole
Comprimés à 5 mg, voie orale
USP
Antithyroïdien

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9

Date de l'homologation initiale :
22 octobre 2004

Date de révision :
30 janvier 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 279324

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

1 INDICATIONS	2022-04
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	2022-04
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	2022-04
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/Biliaire/Pancréatique	2024-01

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	5
1 INDICATIONS	5
1.1 Enfants	5
1.2 Personnes âgées.....	5
2 CONTRE-INDICATIONS	5
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	6
4.4 Administration.....	7
4.5 Dose oubliée.....	7
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1 Populations particulières.....	11
7.1.1 Femmes enceintes.....	11
7.1.2 Allaitement.....	12

7.1.3	Enfants.....	12
7.1.4	Personnes âgées.....	12
8	EFFETS INDÉSIRABLES	12
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	12
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives	13
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché.....	13
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	13
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	13
9.4	Interactions médicament-médicament	13
9.5	Interactions médicament-aliment	14
9.6	Interactions médicament-herbe médicinale.....	14
9.7	Interactions médicament-épreuve de laboratoire.....	14
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	14
10.1	Mode d'action	14
10.2	Pharmacodynamie.....	15
10.3	Pharmacocinétique.....	15
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	15
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	15
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES		16
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES	16
14	ESSAIS CLINIQUES.....	16
14.2	Études de biodisponibilité comparative	16
15	MICROBIOLOGIE	17
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	17

17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE RÉFÉRENCE	17
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS.....	18

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

APO-METHIMAZOLE (comprimés de méthimazole) est indiqué chez les adultes pour :

- le traitement médical de l'hyperthyroïdie (le traitement à long terme peut entraîner une rémission de la maladie);
- l'amélioration de l'hyperthyroïdie en préparation à une thyroïdectomie subtotale ou à un traitement par l'iode radioactif;
- être utilisé lorsque la thyroïdectomie est contre-indiquée ou n'est pas conseillée.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : N'ayant aucune donnée à sa disposition, Santé Canada n'a pas autorisé une indication de ce médicament chez les enfants.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les études cliniques n'ont pas inclus suffisamment de patients âgés de 65 ans et plus pour déterminer l'innocuité et l'efficacité du méthimazole au sein de cette population gériatrique (voir la section [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#) et la section [7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

APO-METHIMAZOLE (comprimés de méthimazole) est contre-indiqué chez :

- les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à l'un des composants du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#);
- Les femmes qui allaitent, puisque le méthimazole est excrété dans le lait maternel;
- les patients ayant des antécédents de pancréatite aiguë après l'administration de méthimazole.

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- Agranulocytose (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#))
- Toxicité hépatique (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction](#)

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Le traitement par l'APO-METHIMAZOLE peut causer de l'hypothyroïdie, par conséquent des ajustements de doses sont nécessaires afin de maintenir un état euthyroïdien (voir la section [Endocrinien/métabolisme, Hypothyroïdie](#)). Un dosage excessif doit être évité car il pourrait entraîner une hypothyroïdie subclinique ou Clinique et une croissance du goitre (voir la section [Respiratoire](#)). Une surveillance périodique de la fonction thyroïdienne doit être effectuée avec des ajustements posologiques si nécessaire et avec une surveillance plus attentive chez les patients atteints de goitres volumineux (voir la section [Surveillance et tests de laboratoire](#)).
- L'administration concomitante d'APO-METHIMAZOLE et de la warfarine nécessite une surveillance intensive et fréquente, particulièrement lors de l'initiation, la discontinuation ou du changement de doses de méthimazole (voir la section [Hématologique, Traitement anticoagulant](#) et [9.4 interactions médicament-médicament](#)).
- L'APO-METHIMAZOLE ne doit être administré durant la grossesse qu'après une évaluation au cas par cas du rapport risque/bénéfice et uniquement à la dose efficace la plus faible, sans ajout d'hormones thyroïdiennes. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes contraceptives efficaces lors du traitement par comprimés de méthimazole (voir la section [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Adultes (≥ 18 ans) : La posologie quotidienne de départ est de 15 mg pour une hyperthyroïdie légère, de 30 à 40 mg pour une hyperthyroïdie modérément grave et de 60 mg pour une hyperthyroïdie grave, en trois doses fractionnées, à des intervalles de huit heures. La posologie d'entretien est de 5 à 15 mg/jour.

Personnes âgées (> 65 ans) : Les études cliniques évaluant le méthimazole ne regroupaient pas suffisamment de sujets de 65 ans ou plus pour déterminer si leur réponse au médicament diffère de celle des sujets plus jeunes.

En général, il faut faire preuve de prudence lorsqu'on détermine la dose pour un patient âgé, compte tenu de la fréquence plus élevée de baisse de la fonction hépatique, rénale et cardiaque, et de maladies concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux.

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada n'a pas autorisé une indication de ce médicament chez les enfants (voir la section [7.1.3 Enfants](#)).

Insuffisance hépatique : La dose doit être maintenue aussi faible que possible et les patients doivent être suivis de près étant donné que la clairance plasmatique du méthimazole est réduite (voir la section [Surveillance et tests de laboratoire](#)).

Insuffisance rénale : La dose doit être maintenue aussi faible que possible et un ajustement posologique individuel prudent est recommandé sous surveillance étroite, car il n'existe pas de données sur le comportement pharmacocinétique du méthimazole chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

4.4 Administration

- L'APO-METHIMAZOLE est administré par voie orale.
- APO-METHIMAZOLE est généralement administré en trois doses égales par jour, à des intervalles d'environ huit heures.

4.5 Dose oubliée

Si un patient oublie une dose, il doit communiquer avec son professionnel de la santé. Le patient ne doit pas doubler la dose suivante pour compenser une dose oubliée. Il doit prendre la prochaine dose à l'heure prévue.

5 SURDOSAGE

Symptômes : Les symptômes d'un surdosage au méthimazole peuvent comprendre des nausées, des vomissements, une détresse épigastrique, des céphalées, de la fièvre, des douleurs articulaires, un prurit et un œdème. Une anémie aplasique (pancytopénie) ou une agranulocytose peuvent apparaître en quelques heures ou quelques jours. Parmi les événements moins fréquents, citons l'hépatite, le syndrome néphrotique, la dermatite exfoliative, les neuropathies et la stimulation ou la dépression du système nerveux central (SNC). Bien qu'elle n'ait pas été bien étudiée, l'agranulocytose induite par le méthimazole est généralement associée à des doses de 40 mg ou plus chez les patients âgés de plus de 40 ans.

Une surdose peut également entraîner une hypothyroïdie avec des symptômes correspondants d'une diminution du métabolisme et, par l'effet de rétroaction, une activation de l'antéhypophyse avec une croissance subséquente de goitre. Ceci peut être évité en diminuant la dose dès l'obtention d'un état métabolique euthyroïdien.

Il n'existe aucune donnée sur la dose létale médiane (DL₅₀) du médicament ni sur la concentration du méthimazole dans les liquides biologiques associée à une toxicité ou la mort.

Traitement : Lors de la prise en charge d'un surdosage, il faut envisager la possibilité d'une surdose de plusieurs médicaments, d'interactions entre les médicaments et de cinétiques inhabituelles des médicaments chez le patient.

La fonction de la moelle osseuse du patient doit être surveillée.

En cas de surdose soupçonnée, il faut surveiller étroitement les patients afin de déceler tout signe ou symptôme d'effets indésirables et instaurer un traitement symptomatique approprié au besoin.

Les bienfaits d'une diurèse forcée, d'une dialyse péritonéale, d'une hémodialyse ou d'une hémoperfusion sur charbon pour traiter une surdose de méthimazole n'ont pas été établis.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologiques/concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé à 5 mg	Crospovidone, lactose anhydre et stéarate de magnésium

APO-METHIMAZOLE en comprimés à 5 mg : Chaque comprimés blanc, rond, plat, à bord biseauté, portant l'inscription « APO » d'un côté et « ME » sur « 5 » de l'autre contient 5 mg de méthimazole. Offert en bouteilles de 100 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

Généralités

Les patients qui reçoivent du méthimazole doivent faire l'objet d'une surveillance étroite. Les médecins doivent encourager leurs patients à signaler tout signe de maladie ou tout symptôme clinique inhabituel, en particulier le mal de gorge, les éruptions cutanées, la fièvre, les céphalées ou le malaise général. Dans de tels cas, des numérations leucocytaires et différentielles doivent être faites afin de déceler une agranulocytose. Il faut faire particulièrement attention aux patients qui reçoivent d'autres médicaments connus pour causer une agranulocytose.

En cas d'arthralgie, le traitement doit être interrompu immédiatement, car ce symptôme indique une polyarthrite migratrice transitoire appelée « syndrome d'arthrite antithyroïdienne ».

Cancérogénicité et mutagenèse

Les données chez l'animal ont montré des cas d'hyperplasie thyroïdienne, d'adénome thyroïdien et de carcinome (voir [16 TOXICOLOGIE, Cancérogénicité](#)).

Cardiovasculaire

Vascularite

De très rares cas de vasculite ont été observés chez des patients recevant un traitement par le méthimazole. Les cas de vasculite comprennent la vasculite cutanée leucocytoclastique, la

glomérulonéphrite et la vasculite systémique (mortelle). De nombreux cas ont été associés à une vasculite avec présence d'anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA). La détection précoce de la vasculite est importante afin de prévenir les lésions aux organes à long terme ou le décès. Il convient d'aviser les patients de signaler rapidement les symptômes pouvant être associés à une vasculite, notamment les suivants : éruption cutanée, hématurie ou diminution du débit urinaire, dyspnée ou hémoptysie. Si l'on soupçonne une vasculite, il faut cesser le traitement par le méthimazole et prendre les mesures qui s'imposent.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Les patients doivent être avertis de faire preuve de prudence lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines lorsqu'ils sont sous traitement par l'APO-METHIMAZOLE. Des effets indésirables de vertiges et de somnolence ont été rapportés lors du traitement par l'APO-METHIMAZOLE (voir la section [8.1 Aperçu des effets indésirables](#))

Endocrinien/métabolisme

Hypothyroïdie

APO-METHIMAZOLE (comprimés de méthimazole) peut causer une hypothyroïdie nécessitant une surveillance régulière des taux de TSH et de T4 libres avec des ajustements posologiques pour maintenir un état euthyroïdien. Un surdosage peut entraîner une hypothyroïdie subclinique ou clinique et la croissance du goitre, en raison de l'augmentation du taux de TSH (voir la section [Respiratoire](#)).

Lactose

Les comprimés APO-METHIMAZOLE contiennent du lactose anhydre. Les patients présentant des problèmes héréditaires d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce produit.

Hématologique

Agranulocytose

L'agranulocytose est potentiellement l'effet secondaire le plus grave du traitement par le méthimazole. On doit aviser les patients de signaler à leur médecin tout symptôme d'agranulocytose comme de la fièvre ou un mal de gorge. Des cas de leucopénie, de thrombopénie et d'anémie aplasique (pancytopénie) pourraient également survenir. On doit interrompre le traitement en présence d'agranulocytose ou d'anémie aplasique (pancytopénie). La fonction de la moelle osseuse du patient doit être surveillée. Voir [Surveillance et épreuves de laboratoire](#).

Traitement anticoagulant

Le traitement des patients par le méthimazole et la warfarine nécessite une surveillance énergique et fréquente, en particulier lors de l'instauration ou de l'arrêt du traitement par le

méthimazole, ou lors de la modification des doses de méthimazole, car des altérations de la fonction thyroïdienne influent sur la réponse à l'anticoagulant. Voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#).

Hépatique/biliaire/pancréatique

L'hépatotoxicité est un effet indésirable rare chez les patients traités par le méthimazole. Des cas d'hépatotoxicité (y compris une insuffisance hépatique aiguë) associée à APO-METHIMAZOLE ont été signalés; toutefois, le risque d'hépatotoxicité semble être moindre avec le méthimazole qu'avec le propylthiouracile, en particulier chez les enfants. On a signalé de rares cas d'hépatite fulminante, de nécrose hépatique, d'encéphalopathie, de décès et d'ictère cholestatique. On doit aviser les patients de signaler les symptômes d'insuffisance hépatique comme la jaunisse, l'anorexie, le prurit ou une douleur au quadrant supérieur droit. La présence de ces symptômes devrait faire l'objet de tests de la fonction hépatique et entraîner l'arrêt du traitement par le méthimazole. Le traitement doit être arrêté immédiatement en cas de signes cliniquement significatifs de résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique, y compris des valeurs de transaminases hépatiques dépassant 3 fois la limite supérieure de la normale. Voir [Surveillance et épreuves de laboratoire](#).

Des cas de pancréatite aiguë ont été signalés après la commercialisation du produit chez des patients recevant du méthimazole. En cas de pancréatite aiguë, le traitement par APO-METHIMAZOLE doit être interrompu immédiatement. Il ne faut pas instaurer de traitement chez les patients ayant des antécédents de pancréatite aiguë attribuée au méthimazole. Une nouvelle exposition peut entraîner une récurrence de la pancréatite aiguë avec un délai d'apparition plus court. Voir [8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#).

Surveillance et épreuves de laboratoire

La fonction hépatique du patient, les taux de transaminases hépatiques et la formule sanguine doivent être surveillés de près. Voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie et Hépatique/Biliaire/Pancréatique](#). Étant donné que le méthimazole peut causer une hypoprothrombinémie et un saignement, il faut également surveiller le temps de prothrombine/rapport international normalisé (RIN) durant le traitement par le méthimazole, en particulier avant une intervention chirurgicale.

Une surveillance périodique de la fonction thyroïdienne est nécessaire. Un résultat de laboratoire indiquant un taux élevé de TSH justifie une diminution de la dose de méthimazole. Une fois les signes cliniques d'hyperthyroïdie disparus, une hausse des taux sériques de TSH indique qu'une dose d'entretien plus faible de méthimazole devrait être utilisée. Une surveillance étroite est nécessaire chez les patients qui ont un goitre volumineux accompagné d'une constriction de la trachée due au risque de croissance du goitre.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et hommes

Voir [7.1.1 Femmes enceintes](#).

- **Fertilité**

Il n'existe aucune donnée concernant l'effet de méthimazole sur la fertilité.

- **Risque tératogène**

Le méthimazole peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré chez la femme enceinte. Des malformations congénitales ont été rapportées lors de l'administration du méthimazole chez la femme enceinte, particulièrement lors du premier trimestre de grossesse et à des doses élevées. Si l'APO-METHIMAZOLE est utilisé durant la grossesse ou si la patiente tombe enceinte pendant son traitement par l'APO-METHIMAZOLE, la patiente doit être avertie du danger potentiel pour le fœtus. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces durant le traitement au méthimazole (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

Respiratoire

Le traitement des patients atteints de goitre intrathoracique exige de la prudence et doit faire l'objet d'une surveillance puisque le goitre intrathoracique peut s'agrandir et provoquer une obstruction de la trachée. La croissance du goitre due à l'augmentation des taux de TSH peut indiquer un surdosage.

Peau

Le traitement par APO-METHIMAZOLE doit être cessé en présence de dermatite exfoliative.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Femmes enceintes : L'hyperthyroïdie chez les femmes enceintes doit être traitée adéquatement afin de prévenir de graves complications maternelles et fœtales.

Le méthimazole peut se révéler nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Le méthimazole traverse facilement les membranes du placenta et peut entraîner un goitre et une hypothyroïdie chez le fœtus en développement.

Selon des données d'études épidémiologiques menées chez les humains et des déclarations spontanées, on soupçonne que le méthimazole entraîne des malformations congénitales lorsqu'il est administré pendant la grossesse, surtout durant le premier trimestre de grossesse et à des doses élevées. Les malformations signalées comprennent les suivantes : aplasie cutanée congénitale, malformations craniofaciales (atrésie choanale; dysmorphie faciale), omphalocèle, atrésie œsophagienne, anomalie du canal omphalo-mésentérique, communication

interventriculaire.

Le méthimazole ne doit être administré pendant la grossesse qu'après une évaluation rigoureuse des bienfaits et des risques pour la patiente. De plus, il faut uniquement utiliser la dose efficace la plus faible, sans administration additionnelle d'hormones thyroïdiennes. Si le méthimazole est utilisé durant la grossesse, ou si une grossesse survient en cours de traitement, la patiente doit être informée des risques d'APO-METHIMAZOLE pour le fœtus. Une surveillance étroite de la mère, du fœtus et du nouveau-né est recommandée; la dose de méthimazole doit être ajustée au besoin.

Femmes aptes à procréer : Les femmes aptes à procréer doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant le traitement par le méthimazole.

7.1.2 Allaitement

Le méthimazole est excrété dans le lait maternel et son utilisation est contre-indiquée chez les femmes qui allaitent (voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : N'ayant aucune donnée à sa disposition, Santé Canada n'a pas autorisé une indication de ce médicament chez les enfants.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les études cliniques évaluant la méthimazole ne regroupaient pas suffisamment de sujets de 65 ans ou plus pour déterminer si leur réponse au médicament diffère de celle des sujets plus jeunes.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables graves (qui surviennent moins fréquemment que les effets indésirables mineurs moins graves) comprennent les suivants : inhibition de la myélopoïèse (agranulocytose, granulocytopenie et thrombopénie), anémie aplasique, fièvre médicamenteuse, syndrome de type lupus, syndrome insulinique auto-immun (pouvant entraîner un coma hypoglycémique), hépatite (la jaunisse peut persister pendant plusieurs semaines après l'arrêt du traitement), périartérite et hypoprothrombinémie. La néphrite survient très rarement. De rares cas d'ictère cholestatique, d'hépatite fulminante, de nécrose hépatique, d'encéphalopathie et de décès ont été signalés. Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

Les effets indésirables moins graves comprenaient les suivants : éruptions cutanées, urticaire, nausées, vomissements, détresse épigastrique, arthralgie, paresthésie, perte de goût, alopecie,

myalgie, céphalées, prurit, somnolence, névrite, œdème, vertiges, pigmentation de la peau, jaunisse, sialadénopathie, anorexie, douleur au quadrant supérieur droit et lymphadénopathie.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

Il faut noter qu'environ 10 % des patients dont l'hyperthyroïdie n'est pas traitée ont une leucopénie (nombre de leucocytes inférieur à 4 000/mm³), souvent associée à une granulopénie relative.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été signalés après la commercialisation du méthimazole.

Pancréatite aiguë (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/Biliaire/Pancréatique](#)).

Vascularite (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#)).

Des cas d'anomalies congénitales ont été signalés chez des nouveau-nés dont les mères ont été traitées par le méthimazole pendant la grossesse : aplasie cutanée congénitale, malformations craniofaciales (atrésie choanale; dysmorphie faciale), omphalocèle, atrésie œsophagienne, anomalie du canal omphalo-mésentérique, communication interventriculaire (voir la section [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

APO-METHIMAZOLE peut interagir avec les anticoagulants et le traitement des patients par le méthimazole et la warfarine nécessite une surveillance énergique et fréquente (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique, Traitement anticoagulant](#)).

9.4 Interactions médicament-médicament

Des hausses et des baisses de l'activité anticoagulante induite par la warfarine ont été signalées chez les patients qui prenaient du méthimazole. Chez les patients atteints d'hyperthyroïdie, le métabolisme des facteurs de coagulation de la vitamine K augmente, entraînant une plus grande sensibilité aux anticoagulants oraux. Les antithyroïdiens, en réduisant l'hyperthyroïdie, diminuent le métabolisme des facteurs de coagulation et, de ce fait, réduisent les effets des anticoagulants oraux. D'autre part, les patients qui suivent un traitement anticoagulant et qui sont euthyroïdiens en raison des antithyroïdiens peuvent présenter une hypoprothrombinémie marquée s'ils cessent

de prendre les antithyroïdiens et qu'ils redeviennent thyrotoxicques. Le traitement des patients par le méthimazole et la warfarine nécessite une surveillance énergique et fréquente, en particulier lors de l'instauration ou de l'arrêt du traitement par le méthimazole, ou lors de la modification des doses de méthimazole, car des altérations de la fonction thyroïdienne influent sur la réponse à l'anticoagulant.

Étant donné que le méthimazole est utilisé dans le traitement de l'hyperthyroïdie, une fois qu'un patient devient euthyroïdien, les interactions médicament-médicament suivantes doivent être prises en considération :

- Bêtabloquants : L'hyperthyroïdie peut causer une augmentation de la clairance des bêtabloquants avec un ratio d'extraction élevé. Une réduction de la dose de bêtabloquants peut être nécessaire lorsqu'un patient atteint d'hyperthyroïdie devient euthyroïdien.
- Glucosides digitaliques : Les taux sériques de digitaline peuvent augmenter lorsque les patients atteints d'hyperthyroïdie qui reçoivent un traitement stable par des glucosides digitaliques deviennent euthyroïdiens; une réduction de la dose de glucosides digitaliques peut donc être nécessaire.
- Théophylline : La clairance de la théophylline peut diminuer lorsque les patients atteints d'hyperthyroïdie qui reçoivent un traitement stable par la théophylline deviennent euthyroïdiens; une réduction de la dose de théophylline peut donc être nécessaire.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été étudiées.

9.6 Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec des produits à base d'herbes médicinales n'ont pas été étudiées.

9.7 Interactions médicament-épreuve de laboratoire

Les effets du médicament sur les épreuves de laboratoire n'ont pas été étudiés.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le méthimazole inhibe la synthèse des hormones thyroïdiennes et est donc efficace dans le traitement de l'hyperthyroïdie. Le médicament n'entraîne pas l'inactivation de la thyroxine ni de la triiodothyronine qui sont stockées dans la glande thyroïde ou qui circulent dans le sang, et n'interfère pas avec l'efficacité des hormones thyroïdiennes administrées par voie orale ou par injection.

Les actions et l'utilisation du méthimazole sont semblables à celles du propylthiouracile. Sur la base de son poids, le médicament est au moins dix fois plus puissant que le propylthiouracile.

Cependant, l'action du méthimazole peut être moins constante.

10.2 Pharmacodynamie

Le méthimazole inhibe l'incorporation de l'iode dans la tyrosine de façon proportionnelle à la dose, ce qui entraîne une néosynthèse des hormones thyroïdiennes. Cette propriété permet le traitement symptomatique de l'hyperthyroïdie, quelle qu'en soit la cause. Le fait que le méthimazole puisse influencer davantage sur « l'évolution naturelle » du type d'hyperthyroïdie induite par le système immunitaire (maladie de Graves), c'est-à-dire qu'il pourrait inhiber le processus immunopathogénétique sous-jacent, ne peut pas être établi avec certitude à l'heure actuelle. La libération d'hormones thyroïdiennes synthétisées antérieurement à partir de la glande thyroïde n'est pas affectée. Cela explique pourquoi la longueur de la période de latence jusqu'à la normalisation des concentrations sériques de thyroxine et de triiodothyronine, et donc jusqu'à l'atteinte d'une amélioration clinique, diffère dans certains cas. L'hyperthyroïdie due à la libération d'hormones après la destruction des cellules thyroïdiennes (p. ex. après un traitement par l'iode radioactif ou lors d'une thyroïdite) n'est également pas affectée.

10.3 Pharmacocinétique

Absorption : Le méthimazole est rapidement absorbé à partir du tractus gastro-intestinal.

Métabolisme : Le méthimazole est rapidement métabolisé dans le foie et requiert de fréquentes administrations.

Élimination : Le méthimazole est excrété dans l'urine.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C), dans des contenants bien fermés et résistants à la lumière.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune requise.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

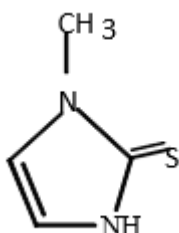
13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre/dénomination commune : Méthimazole

Nom(s) chimique(s):
1) 2H-Imidazole-2-thione, 1,3-dihydro-1-méthyl;
2) 1-Méthylimidazole-2-thiol

Formule développée :



Formule moléculaire : C₄H₆N₂S

Masse moléculaire : 114,17 g/mol

Propriétés physicochimiques :

Description : Poudre de couleur blanche à légèrement crème.
Solubilité : Le produit est très soluble dans l'eau, l'alcool et le chloroforme; il est légèrement soluble dans l'éther, l'éther de pétrole et le benzène.
pH : 7,8 (solution à 1 % dans l'eau à 25 °C)
pKa : 11,9
Point de fusion : entre 143 °C et 146 °C

14 ESSAIS CLINIQUES

14.2 Études de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative croisée, à répartition aléatoire et à dose unique (2 x 5 mg), portant sur APO-METHIMAZOLE (Apotex Inc.) et TAPAZOLE (Laboratoires Paladin), a été menée chez des adultes masculins en bonne santé et à jeun. Les données de biodisponibilité comparative chez 27 sujets qui étaient inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

RÉSUMÉ DE L'ÉTUDE DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Méthimazole (2 x 5 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Substance à l'étude ¹	Substance de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng·h/mL)	1 465,89 1 496,5 (21,4)	1 489,58 1 511,9 (18,3)	98,4	95,6-101,3
ASC _I (ng·h/mL)	1 511,57 1 543,7 (21,6)	1 532,35 1 555,8 (18,6)	98,6	95,9-101,5
C _{max} (ng/mL)	202,17 210,4 (29,9)	197,56 204,3 (27,6)	102,3	92,8-112,9
T _{max} ³ (h)	0,67 (0,25-1,50)	0,50 (0,33-2,00)		
T _½ ⁴ (h)	6,81 (12,7)	6,87 (14,9)		

¹ APO-METHIMAZOLE (méthimazole) en comprimés à 5 mg (Apotex Inc.)

² TAPAZOLE (méthimazole) en comprimés à 5 mg (Laboratoires Paladin, Canada)

³ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %) seulement

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Cancérogénicité :

Des cas d'hyperplasie thyroïdienne et de formation d'adénomes et de carcinomes thyroïdiens ont été observés chez les rats traités par le méthimazole pendant 2 ans. Ces résultats sont observés lors d'une suppression continue de la fonction thyroïdienne à l'aide de doses suffisantes de différents antithyroïdiens. Des adénomes pituitaires ont également été observés (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Carcinogenèse et mutagenèse](#)).

17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE RÉFÉRENCE

1. TAPAZOLE^{MD} (comprimés de méthimazole à 5 mg et 10 mg). numéro de contrôle de la présentation 270311, Monographie de produit, Laboratoires Paladin. (13 avril 2023)

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr APO-METHIMAZOLE

Comprimés de méthimazole

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **APO-METHIMAZOLE** et chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Le présent dépliant est un résumé et ne donne pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé de votre affection médicale et de votre traitement, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements au sujet d'**APO-METHIMAZOLE**.

Mises en garde et précautions importantes

- **Agranulocytose (diminution du nombre de globules blancs)** : Le traitement par APO-METHIMAZOLE peut causer une agranulocytose. Votre professionnel de la santé surveillera votre état de santé pour déceler tout signe d'agranulocytose.
- **Toxicité hépatique (lésions du foie ou dommage au foie)** : Le traitement par APO-METHIMAZOLE peut causer une toxicité hépatique. Cela peut entraîner une hépatite fulminante (inflammation du foie), une nécrose hépatique (mort des cellules du foie), une encéphalopathie (un trouble neurologique), ainsi qu'une jaunisse liée à une cholestase (jaunissement de la peau ou du blanc des yeux). Informez votre professionnel de la santé si vous remarquez des signes et des symptômes de toxicité hépatique, il surveillera également votre fonction hépatique.

Consultez le tableau ci-dessous, [Effets secondaires graves et mesures à prendre](#), pour en savoir plus sur ces effets secondaires et sur d'autres effets secondaires graves.

Pour quoi APO-METHIMAZOLE est-il utilisé?

APO-METHIMAZOLE est utilisé chez les adultes :

- pour traiter l'hyperthyroïdie (glande thyroïde hyperactive).
- pour traiter et préparer la thyroïdectomie (ablation de la glande thyroïde) ou pour un traitement par l'iode radioactif.
- lorsqu'il est impossible de procéder à l'ablation de la glande thyroïde hyperactive.

Comment APO-METHIMAZOLE agit-il?

APO-METHIMAZOLE fait partie de la classe des médicaments appelés « antithyroïdiens ». Il agit en empêchant la glande thyroïde de produire des hormones thyroïdiennes.

Quels sont les ingrédients d'APO-METHIMAZOLE?

Ingrédients médicinaux : Méthimazole

Ingrédients non médicinaux : Crospovidone, lactose anhydre et stéarate de magnésium

APO-METHIMAZOLE est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés : 5 mg.

Ne prenez pas APO-METHIMAZOLE si :

- vous êtes allergique au méthimazole ou à l'un des ingrédients d'APO-METHIMAZOLE;
- vous allaitez. APO-METHIMAZOLE peut passer dans le lait maternel;
- vous avez ou avez déjà eu des problèmes avec votre pancréas après avoir pris du méthimazole.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre APO-METHIMAZOLE, afin de réduire la possibilité d'effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- présentez un faible nombre de globules blancs;
- avez des douleurs articulaires;
- avez des problèmes de foie;
- vous avez des problèmes de peau;
- êtes intolérant à certains sucres (p. ex. le lactose, un sucre contenu dans le lait et qui est un composant d'APO-METHIMAZOLE);
- avez un goitre de grande taille (enflure à l'avant du cou). Le goitre pourrait grossir pendant le traitement et rendre votre respiration difficile;
- prenez des médicaments connus pour causer de l'agranulocytose (diminution du nombre de globules blancs).

Autres mises en garde :

APO-METHIMAZOLE peut causer les problèmes suivants :

- **Arthralgie (douleur articulaire)** : L'apparition d'une arthralgie peut indiquer une polyarthrite migratrice grave et transitoire aussi appelée « syndrome d'arthrite antithyroïdienne » (douleur qui se propage d'une articulation à l'autre). Votre professionnel de la santé arrêtera votre traitement si cela se produit.
- **Pancréatite aiguë (inflammation du pancréas)** : On a signalé que le traitement par le méthimazole peut causer une pancréatite aiguë. Si vous remarquez des signes et des symptômes de pancréatite aiguë, votre professionnel de la santé arrêtera immédiatement votre traitement par APO-METHIMAZOLE.

- **Dermatite exfoliative (inflammation grave de toute la surface de la peau) :** Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous remarquez des signes de dermatite exfoliative, comme une rougeur ou une desquamation de la peau sur de grandes surfaces de votre corps. Votre traitement par APO-METHIMAZOLE doit être arrêté.
- **Vascularite (inflammation et rétrécissement des vaisseaux sanguins) :** Cela peut causer des dommages aux organes à long terme ou même mettre la vie en danger. Informez votre professionnel de la santé si vous remarquez ou présentez des symptômes de vascularite. Il arrêtera votre traitement et pourrait instaurer une intervention appropriée.
- **Autres problèmes sanguins :** Le traitement par le méthimazole peut causer :
 - une leucopénie (faible nombre de globules blancs);
 - une thrombopénie (faible nombre de plaquettes sanguines);
 - une anémie aplasique (lorsque les cellules censées se transformer en cellules sanguines matures sont endommagées).

Votre professionnel de la santé pourrait surveiller votre état de santé (y compris la fonction de votre moelle osseuse) et interrompre votre traitement si l'un de ces problèmes survient.

Consultez le tableau ci-dessous, [Effets secondaires graves et mesures à prendre](#), pour en savoir plus sur ces effets secondaires et sur d'autres effets secondaires graves.

Grossesse :

- Si vous êtes en mesure de devenir enceinte ou si vous pensez l'être, vous devez discuter de certains risques particuliers avec votre professionnel de la santé.
- Le traitement par APO-METHIMAZOLE peut nuire à l'enfant à naître, surtout au premier trimestre de grossesse. Votre médecin décidera si le traitement par APO-METHIMAZOLE convient à vous et à votre bébé.
- Vous devez utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant votre traitement.
- Si vous devenez enceinte ou pensez l'être pendant que vous prenez APO-METHIMAZOLE, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé.

Examens et tests : Votre professionnel de la santé surveillera votre état de santé avant et pendant votre traitement. Cela peut inclure des analyses sanguines régulières. Cela indiquera à votre professionnel de la santé les effets d'APO-METHIMAZOLE sur vous.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : L'APO-METHIMAZOLE peut causer de la fatigue et une sensation de vertige. Avant de conduire ou de faire des tâches qui nécessitent une attention particulière, attendez de voir comment vous réagissez au traitement par l'APO-METHIMAZOLE.

Mentionnez à votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.

Les produits suivants peuvent interagir avec APO-METHIMAZOLE :

- médicaments appelés « anticoagulants » (agents qui éclaircissent le sang) comme la warfarine.

Comment prendre APO-METHIMAZOLE :

- Prenez APO-METHIMAZOLE exactement de la manière prescrite par votre médecin.
- APO-METHIMAZOLE est habituellement pris par voie orale 3 fois par jour (toutes les 8 heures).

Posologie habituelle :

La posologie de départ est de 15 à 60 mg par jour en fonction de votre état. La posologie d'entretien est de 5 à 15 mg par jour.

Surdose :

Si vous prenez trop de comprimés APO-METHIMAZOLE, vous pourriez présenter :

- nausées;
- vomissements;
- maux d'estomac;
- maux de tête;
- fièvre;
- douleur articulaire;
- éruptions cutanées;
- œdème (rétention liquidienne ou enflure).

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'APO-METHIMAZOLE, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée:

Consultez votre professionnel de la santé si vous avez oublié une dose d'APO-METHIMAZOLE. Vous ne devez pas doubler la dose pour compenser la dose que vous avez oubliée. Prenez votre prochaine dose prévue comme d'habitude.

Quels sont les effets secondaires possibles d'APO-METHIMAZOLE?

Les effets secondaires possibles d'APO-METHIMAZOLE ne sont pas tous mentionnés ci-dessous. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne figurent pas dans cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Certains effets secondaires fréquents comprennent :

- anorexie (un trouble de l'alimentation);
- étourdissements;
- somnolence;
- œdème (enflure due à une accumulation de liquide);
- perte de cheveux;
- brûlures d'estomac;
- douleur musculaire;
- névrite (inflammation d'un nerf, souvent accompagnée de douleur ou de sensibilité);
- engourdissement;
- sialadénopathie et lymphadénopathie (maladies des ganglions lymphatiques);
- urticaire;
- pigmentation de la peau;
- perte de goût;
- vertiges.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
PEU COMMUN			
Agranulocytose (diminution du nombre de globules blancs) : infections fréquentes avec fièvre, frissons, mal de gorge.			✓
Problèmes de foie (y compris l'hépatite) : douleur abdominale, jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), douleur ou enflure dans la région supérieure droite du ventre, nausées, vomissements, urine foncée inhabituelle, fatigue inhabituelle.		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
RARE			
Anémie aplasique (lorsque les cellules censées se transformer en cellules sanguines matures sont endommagées) : fatigue, faiblesse, peau pâle, fièvre, infections fréquentes, tendance à saigner et à avoir des bleus facilement.		✓	
Fièvre médicamenteuse : fièvre de plus de 40,5 °C (105 °F).		✓	
Néphrite (inflammation des reins) : perte d'appétit, difficulté à respirer, fatigue, mictions fréquentes, démangeaisons, nausées, vomissements.		✓	
TRÈS RARE			
Vascularite (inflammation des vaisseaux sanguins) : fièvre, maux de tête, fatigue, perte de poids, sueurs nocturnes, éruption cutanée, présence de sang dans l'urine, toux accompagnée de crachats de sang, essoufflement.		✓	
FRÉQUENCE INCONNUE			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Pancréatite aigüe (inflammation du pancréas) : douleur à la partie supérieure de l'abdomen, douleur sévère à l'estomac qui persiste et s'aggrave lorsque vous vous allongez, battements rapides du coeur, fièvre, nausée, vomissement.			✓
Arthralgie (douleur articulaire).		✓	
Dermatite exfoliative (inflammation sévère de toute la surface de la peau) : rougeur ou desquamation de la peau sur de grandes surfaces du corps.		✓	
Hypoprothrombinémie (taux anormalement faibles de prothrombines, impliquées dans la coagulation du sang) : problèmes de saignement, ecchymoses faciles.		✓	
Hypothyroïdie (thyroïde sousactive/ faible) : gain de poids, fatigue, perte de cheveux, faiblesse musculaire, sensation de froid, peau sèche, constipation, visage		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
gonflé, menstruations plus abondantes que la normale ou irrégulières, glande thyroïdienne hypertrophiée.			
Syndrome insulinique auto-immun (une réponse immunitaire dirigée contre vos propres cellules qui cause un faible taux de sucre dans le sang) : engourdissement des extrémités, faible taux de glucose dans le sang.		✓	
Syndrome semblable au lupus (lorsque votre système immunitaire attaque vos propres tissus et organes, y compris les articulations, les reins, les cellules sanguines, le cœur et les poumons) : fatigue, fièvre, douleurs articulaires, raideur et enflure, éruption cutanée sur le visage qui couvre les joues et l'arête du nez ou éruptions cutanées ailleurs sur le corps, lésions cutanées, essoufflement, douleur thoracique, yeux secs, maux de tête, confusion, perte de		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
mémoire.			
Périarthrite (inflammation du tissu entourant une artère) : douleurs musculaires, douleurs articulaires.		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Conservez à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C), dans des contenants bien fermés et résistants à la lumière.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Si vous souhaitez obtenir plus de renseignements sur APO-METHIMAZOLE :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la

santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du fabricant (<http://www.apotex.com/ca/fr/products>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-667-4708.

Le présent dépliant a été préparé par Apotex Inc., Toronto (Ontario) M9L 1T9.

Dernière révision : 30 janvier 2024