



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

21 février 2018

propylthiouracile

PROPYLEX 50 mg, comprimé

B/30 (CIP : 34009 381 301 1 9)

B/90 (CIP : 34009 381 302 8 7)

Laboratoire HAC PHARMA

Code ATC	H03BA02 (Antithyroïdiens)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Hyperthyroïdies. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 17/04/2001	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	2016 H H03 H03B H03BA H03BA02	Hormones systémiques, hormones sexuelles exclues Médicaments de la thyroïde Antithyroïdiens Thiouracile propylthiouracile

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 10/01/2013.

Dans son avis d'inscription du 27/06/2001 sous le nom de PROPYLTHIOURACILE AP-HP 50 mg, la Commission a considéré que le SMR de cette spécialité était important dans l'indication de l'AMM.

Le laboratoire n'a pas déposé de demande de renouvellement depuis cette première évaluation.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indication thérapeutique

« Hyperthyroïdies. »

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune donnée clinique d'efficacité.

04.2 Tolérance/Effets indésirables

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 19 avril 2012 au 30 avril 2015).

► Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (cf annexe) concernant les sections : contre-indications (ajout de vascularites), mises en garde spéciales et précautions d'emploi (notamment surveillance hépatique et de la NFS, conduite à tenir en cas de suspicion de vascularite), effets indésirables (notamment affections hématologiques et du système lymphatique, affections du système immunitaire, affections gastro-intestinales, affections hépatobiliaires.)

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel – automne 2017), PROPYLEX a fait l'objet de 27 484 prescriptions. Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les hyperthyroïdies et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte. D'après le consensus de la SFE sur la prise en charge de la maladie de Basedow¹ et la recommandation de l'ATA² :

- pour contrôler l'hyperthyroïdie, le thiamazole et le carbimazole doivent être préférés au PTU, à l'exception des trois premiers mois de la grossesse ou dans le cadre d'une grossesse planifiée.
- compte tenu du risque d'hépatite sévère, la prescription du propylthiouracile doit être réservée à la grossesse (et projet de grossesse), à l'allergie mineure au MMI, à certaines situations de surcharge iodée.
- le propylthiouracile n'est pas indiqué dans la maladie de Basedow de l'enfant en raison du risque d'hépatotoxicité

¹ <http://www.sfendocrino.org/article/46/consensus-et-recommandations-de-la-sfe-et-partenaires-et-du-gte>

² Ross D. S. *et al.* 2016. American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *THYROID*. 2016; 26: 1343 - 98.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'affection concernée par cette spécialité engage le pronostic vital du patient immédiatement ou par suite de complications.
- ▶ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▶ Le rapport efficacité/sécurité de cette spécialité est important.
- ▶ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▶ Cette spécialité est, chez l'adulte, un médicament de deuxième intention ou de première intention (1^{er} trimestre de la grossesse).

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par PROPYLEX reste important chez l'adulte dans l'indication de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

▶ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▶ **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Comparaison des RCP. Seuls les paragraphes modifiés figurent dans ce tableau

09.04.2013	30.11.2017
4.3. Contre-indications • Cancer de la thyroïde TSH-dépendant, • Affections hématologiques graves préexistantes, • Hypersensibilité aux thiouraciles (benzylthiouracile et/ou propylthiouracile), • Hypersensibilité sévère au carbimazole. 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi 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 et d'agranulocytose (0,7 %), une surveillance systématique de l'hémogramme 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. 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. 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.	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.

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

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

4.8. Effets indésirables

- Toute augmentation du volume du goitre doit, en premier lieu, faire évoquer une hypothyroïdie par surdosage.
- Leucopénie pouvant être annoncée par de la fièvre, une angine, une infection, voire une agranulocytose ou une aplasie médullaire de survenue habituellement brutale, nécessitant l'arrêt du traitement et la réalisation d'une numération formule sanguine en urgence.
- Réactions allergiques: cutanées (prurit, éruption, urticaire), fièvre, érythème, arthralgies, myalgies, courbatures (1 à 5 % des cas). Elles surviennent surtout en début du traitement. Elles sont parfois transitoires, résolutives sous

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. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez 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).

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 :

antihistaminiques, mais peuvent nécessiter l'arrêt de la thérapeutique si elles sont sévères ou persistent.

- Des cas d'hépatites et d'insuffisance hépatique ont été rapportés.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

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

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 thyroostimulants.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Diarrhée Douleur abdominale

Dysgueusie

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.ansm.sante.fr.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANTITHYROIDIENS, code ATC : H03BA02

Propylthiouracile.

Antithyroïdien de synthèse (H: hormones-sauf sexuelles).

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 thyroostimulants.

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.

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 75 %. Le propylthiouracile se concentre au niveau de la thyroïde.

Le métabolisme est hépatique majoritairement par glucuroconjugaison.

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.

~~Le propylthiouracile traverse la barrière placentaire et est faiblement excrété dans le lait.~~

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

A avaler avec un verre d'eau.

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

ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS - AP-HP

3, avenue Victoria

75100 Paris RP

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.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

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

3 AVENUE VICTORIA

75184 PARIS CEDEX 04

[Tel, fax, e-Mail : à compléter ultérieurement par le titulaire]