



**ENDGÜLTIGES GUTACHTEN DES AUSSCHUSSES FÜR
ARZNEIMITTELSPEZIALITÄTEN GEMÄSS ARTIKEL 12 DER GEÄNDERTEN
RICHTLINIE 75/319/EWG**

Internationaler Freiname (INN):
Produktbezeichnung:

Typ I¹
siehe Anhang II

Grundlage des Gutachtens

Deutschland hat am 17. Mai 1995 unter Bezugnahme auf Artikel 12 der geänderten Richtlinie 75/319/EWG des Rates den CPMP um ein Gutachten über Risiken und Nutzen von Arzneimitteln ersucht, die als zentral wirkende Anorektika eingestuft sind.

Grund für die Bezugnahme waren Beratungen in der Arbeitsgruppe Arzneimittelüberwachung bezüglich eines Berichts über eine nicht veröffentlichte Fall-Kontroll-Studie über primäre Lungenhypertonie, die am 7. März 1995 vorgelegt wurde. Bei einer nationalen Untersuchung in Frankreich wurden zwischen 1985 und 1994 insgesamt 78 Fälle festgestellt. In der Studie wurde ein Zusammenhang zwischen der Verabreichung von Anorektika und dem Auftreten primärer Lungenhypertonie bestätigt.

Angesichts der schweren Nebenwirkungen und der Auswirkungen auf die Volksgesundheit kam der CPMP am 17. Mai 1995 zu der Ansicht, daß diese Angelegenheit gemeinschaftliches Interesse habe; am 8. Juni 1995 wurden die betreffenden Anorektika aufgelistet. Die ursprüngliche Frist von 90 Tagen wurde am 18. Oktober 1995 um weitere 90 Tage verlängert.

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen haben zwischen dem 5. Juli und dem 31. August 1995 schriftliche Erklärungen abgegeben. Mündliche Erklärungen wurden von den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen bei zwei Anhörungen am 11. Juli 1995 und am 18. Oktober 1995 abgegeben.

Ein erstes Gutachten wurde am 15. Februar 1996 vorgelegt (Anhang III). Darin werden die Angaben über Heilanzeigen und Behandlungsdauer eingeschränkt und Gegenanzeigen, spezifische Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Nebenwirkungen aufgeführt.

Einige Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Anhang IV) legten in bezug auf bestimmte Anorektika Einspruch gegen das Gutachten ein und legten die Gründe für ihren Einspruch am 30. April 1996 vor. Die Gründe betreffen die Wortwahl in Teilen der Zusammenfassung der Produktmerkmale. Erstens wird bei den Heilanzeigen bestritten, daß der Begriff „android“ bei der Definition von Übergewicht sinnvoll ist. Zweitens wird der Behauptung in den Abschnitten über spezifische Warnhinweise und Nebenwirkungen widersprochen, es liege eine Kausalität vor, und es wird um eine Spezifizierung des Körpermasse-Index gebeten.

Stellungnahme zum Einspruch

Nach Prüfung der Gründe für den Einspruch befürwortet der Ausschuss eine Überarbeitung des Gutachtens dahingehend, daß der Begriff „android“ bei den Heilanzeigen gestrichen, der Körpermasse-Index spezifiziert und zwei Sätze des vorangehenden Wortlauts im Abschnitt über spezifische Warnhinweise und Nebenwirkungen geändert werden. Die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln die Wirkstoffen vom **Typ I¹** enthalten und als Anorektika eingestuft werden, sollten aufrechterhalten werden, sofern:

- die Zusammenfassung der Produktmerkmale gemäß Anhang I geändert wird.

Das endgültige Gutachten mit seinen Anhängen und Anlagen wird der Kommission, den Mitgliedstaaten und den Inhabern der Genehmigungen für das Inverkehrbringen zusammen mit einem Bericht übermittelt, der die Beurteilung des Arzneimittels und die Gründe für die gezogenen Schlußfolgerungen enthält.

London, den 17. Juli 1996

Prof. J.M. Alexandre, Vorsitzender, im Namen des Ausschusses

Anhang I (17/07/96)

¹ Amfepramon (101), Clobenzorex (102), Fenproporex (104), Mazindol (105), Mefenorex (106), Norpseudoephedrin (107), Phendimetrazin (108), Phenmetrazin (109), Phentermin (103).

**ÄNDERUNGEN DER BESTIMMUNGEN FÜR NATIONALE GENEHMIGUNGEN FÜR
DAS INVERKEHRBRINGEN VON ARZNEIMITTELSPEZIALITÄTEN,
DIE DEN WIRKSTOFF "NAME"² ENTHALTEN
EINZUFÜGEN**

Auszug aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (gemäß Definition in Artikel 4a der Richtlinie des Rates 65/65/EWG in ihrer geänderten Fassung):

KLINISCHE ANGABEN

Anwendungsgebiete

Behandlung zur Unterstützung einer Diät bei Patienten mit Übergewicht und einem Körper-Masse-Index von mindestens 30 kg/m², die auf geeignete gewichtsreduzierende Maßnahmen alleine nicht angesprochen haben.

Hinweis: Es wurde lediglich eine kurzanhaltende Wirksamkeit im Hinblick auf eine Gewichtsreduktion nachgewiesen. Signifikante Daten über Veränderungen der Morbidität und Mortalität stehen noch nicht zur Verfügung.

Dosierung, Dauer und Art der Anwendung

Es wird empfohlen, die Behandlung unter der Aufsicht von Ärzten durchzuführen, die Erfahrung in der Behandlung von Übergewicht haben.

Sekundäre organische Ursachen des Übergewichts sind vor der Verordnung dieses Wirkstoffes diagnostisch auszuschließen.

Bei der Behandlung von Übergewicht sollte ein umfassendes Konzept verfolgt werden, das diätetische, medizinische und psychotherapeutische Methoden einschließt.

Die Verabreichung am Abend ist zu vermeiden, da der Wirkstoff Nervosität und Schlaflosigkeit hervorrufen kann.

Dauer der Behandlung

Die Behandlungsdauer beträgt 4-6 Wochen und sollte drei Monate nicht übersteigen.

Gegenanzeigen

- pulmonale Hypertonie
- schwere arterielle Hypertonie
- aktuelle oder aus der Vorgeschichte bekannte kardiovaskuläre oder zerebrovaskuläre Erkrankungen
- aktuelle oder aus der Vorgeschichte bekannte psychische Erkrankungen einschließlich Magersucht (Anorexia nervosa) und Depressionen
- Neigung zu Arzneimittelmisbrauch, bestehende Alkoholabhängigkeit
- Kinder unter 12 Jahre.

Eine gleichzeitige Behandlung mit einem anderen zentralwirksamen Appetitzügler ist wegen des erhöhten Risikos für das Auftreten einer potentiell tödlich verlaufenden pulmonalen Hypertonie kontraindiziert.

² Amfepramon, Clobenzorex, Fenproporex, Mazindol, Mefenorex, Norpseudoeephedrin, Phendimetrazin, Phenmetrazin, Phentermin

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Warnhinweise

Es wurden Fälle von schwerer, oft tödlich verlaufender pulmonaler Hypertonie bei Patienten berichtet, die einen Appetitzügler, wie er in diesem Arzneimittel enthalten ist, eingenommen hatten. Eine epidemiologische Untersuchung hat gezeigt, daß die Einnahme von Appetitzüglern ein Risikofaktor für die Entstehung einer pulmonalen Hypertonie ist und daß der Einsatz von Appetitzüglern in einem engen Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten dieser unerwünschten Wirkung stand. In Anbetracht des seltenen, aber schwerwiegenden Risikos sind folgende Hinweise angebracht:

- Die Angaben zum Anwendungsgebiet und zur Behandlungsdauer müssen genau beachtet werden.
- Eine Behandlungsdauer von mehr als drei Monaten und ein Körpermassenindex von 30 (kg/m²) oder mehr erhöhen das Risiko für das Auftreten einer pulmonalen arteriellen Hypertonie.
- Das Auftreten oder die Verschlimmerung einer Atemnot bei Belastung (Belastungsdispnoe) stellen einen Hinweis auf das mögliche Vorliegen einer pulmonalen Hypertonie dar. In diesen Fällen sollte die Behandlung sofort abgebrochen und der Patient einer fachärztlichen Untersuchung unterzogen werden.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

- Bei längerer Behandlungsdauer kann es zur Ausbildung von Gewöhnung und Arzneimittelabhängigkeit, in selteneren Fällen bei entsprechend veranlagten Patienten zu schweren psychotischen Störungen kommen.
- In seltenen Fällen wurde von kardialen und zerebrovaskulären Zwischenfällen berichtet, die häufig im Anschluß an eine rasche Gewichtsreduktion auftraten. Bei übergewichtigen Patienten, bei denen das Risiko einer Gefäßerkrankung besteht, sollte auf eine allmähliche und kontrollierte Gewichtsabnahme geachtet werden. Das Medikament sollte Patienten mit akuten oder aus der Vorgeschichte bekannten kardiovaskulären oder zerebrovaskulären Erkrankungen nicht verordnet werden.
- Das Medikament ist bei Patienten mit Epilepsie mit Vorsicht einzusetzen.

Unerwünschte Wirkungen

- Eine epidemiologische Studie ergab Hinweise, daß die Einnahme von Anorektika ein Risikofaktor für die Entstehung einer pulmonalen Hypertonie ist, und daß die Anwendung von Appetitzüglern in einem engen Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für diese unerwünschte Arzneimittelwirkung steht. Es wurde Auftreten von pulmonaler Hypertonie bei Patienten berichtet, die mit diesem Wirkstoff behandelt worden waren. Eine pulmonale Hypertonie ist eine schwere und oft tödlich verlaufende Erkrankung. Das Auftreten oder die Verschlimmerung einer Belastungsatmenot sind normalerweise die ersten Anzeichen dafür und erfordern den Abbruch der Behandlung sowie eine fachärztliche Untersuchung (siehe besondere Warnhinweise).

Zentralnervöse Wirkungen:

- Bei längerer Behandlung mit diesem Wirkstoff kann es zur Ausbildung von Gewöhnung, Abhängigkeit und Entzugserscheinungen kommen.
- Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind psychotische Reaktionen oder Psychosen, Depressionen, Nervosität, Unruhe, Schlafstörungen und Schwindelgefühle.
- Es wurde über das Auftreten von Krampfanfällen berichtet.

Kardiovaskuläre Wirkungen:

- Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Tachykardie, Herzklopfen, Hypertonie und präkordiale Schmerzen;
- In seltenen Fällen wurde über kardiovaskuläre oder zerebrovaskuläre Zwischenfälle bei mit Appetitzüglern behandelten Patienten, insbesondere Schlaganfall, Angina pectoris, Herzinfarkt, Herzinsuffizienz und Herzstillstand berichtet.