



**AVIS DÉFINITIF DU COMITÉ DES SPÉCIALITÉS PHARMACEUTIQUES
CONFORMÉMENT À L'ARTICLE 12 DE LA DIRECTIVE 75/319/CEE
DANS SA VERSION MODIFIÉE**

DCI: **Type III¹**
Dénomination du médicament: voir annexe II

Base de l'avis

Le 17 mai 1995, l'Allemagne a présenté un renvoi en vertu de l'article 12 de la directive 75/319/CEE du Conseil dans sa version modifiée et a demandé au CSP d'émettre un avis sur les risques et les bénéfices de médicaments classés parmi les anorexigènes d'action centrale.

Cette saisine se fondait sur une discussion au sein du Groupe de travail "Pharmacovigilance" concernant le rapport d'une étude cas-témoin prospective, non publiée, sur l'hypertension pulmonaire primitive, paru le 7 mars 1995. Une enquête nationale française a enregistré 78 cas entre 1985 et 1994. L'étude a confirmé la relation entre l'emploi d'agents anorexigènes et la survenue d'une hypertension pulmonaire primitive.

Etant donné la gravité de l'effet secondaire et les conséquences pour la santé publique, le CSP a reconnu le 17 mai 1995 que le problème était d'intérêt communautaire. Les anorexigènes concernés ont été identifiés le 8 juin 1995. Le délai initial de 90 jours a été prolongé d'une période supplémentaire de 90 jours, le 18 octobre 1995.

Les titulaires des autorisations de mise sur le marché ont fourni des explications écrites entre le 5 juillet et le 31 août 1995. Ils ont fourni des explications verbales lors de deux auditions qui ont eu lieu le 11 juillet 1995 et le 18 octobre 1995.

Un premier avis, émis le 15 février 1996 (Annexe III), a apporté des restrictions aux indications, à la durée du traitement et ajouté des contre-indications, des mises en garde et précautions d'emploi particulières et des effets indésirables.

Pour certains agents anorexigènes, quelques titulaires des autorisations de mise sur le marché (Annexe IV) ont formé un recours contre cet avis. Les motifs de leur recours ont été reçus les 15 et 30 avril 1996. Ils portaient sur le libellé de l'extrait du résumé des caractéristiques du produit: les requérants, d'une part, estimaient inutile d'utiliser le terme androïde pour définir l'obésité dans les indications et, d'autre part, s'opposaient à l'établissement du lien de causalité et demandaient que l'index de masse corporelle soit spécifié, dans les paragraphes des mises en garde particulières et les effets indésirables.

Avis rendu sur le recours

Le Comité, après avoir examiné les motifs du recours, estime qu'il conviendrait de revoir l'avis en supprimant le mot "androïde" dans les indications, en spécifiant l'index de masse corporelle et en modifiant deux phrases du texte précédent dans les paragraphes concernant les mises en gardes particulières et les effets indésirables. Les autorisations de mise sur le marché de médicaments concernant des produits du **type III¹** et classés dans la catégorie des agents anorexigènes devraient être maintenues, à condition que

- le résumé des caractéristiques du produit soit modifié comme indiqué à l'annexe I.

Le présent avis est transmis à la Commission, aux Etats membres et aux titulaires des autorisations de mise sur le marché, accompagné d'un rapport décrivant l'évaluation du médicament et énonçant les raisons qui motivent ces conclusions, ainsi que de ses annexes et des pièces jointes.

Londres, le 17 juillet 1996

Pr J.M. Alexandre,
Président, au nom du CSP

¹ fenbutrazate, propylhexedrine

**AVENANTS AUX TERMES DES AUTORISATIONS NATIONALES DE
MISE SUR LE MARCHE DES MEDICAMENTS RENFERMANT LE PRINCIPE ACTIF
"nom"²
A INTRODUIRE**

Extrait du Résumé des Caractéristiques du Produit (défini à l'article 4a de la Directive du Conseil 65/65/ CEE, tel qu'amendé) :

DONNEES CLINIQUES

Indications thérapeutiques :

Traitement adjuvant du régime alimentaire chez les patients atteints d'obésité et dont l'index de masse corporelle (IMC) de 30 kg/m² ou plus, qui n'ont pas répondu au régime amaigrissant adopté seul.

Remarque : Il n'a été démontré qu'une efficacité à court terme sur la réduction pondérale. On ne dispose à l'heure actuelle d'aucune donnée significative en ce qui concerne les modifications de la morbidité ou de la mortalité.

Posologie et mode d'administration :

Il est recommandé que le traitement soit mené sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans le traitement de l'obésité.

Avant toute prescription de ce médicament, le diagnostic doit avoir permis d'exclure les causes organiques secondaires d'obésité.

Le traitement de l'obésité requiert une prise en charge globale incluant des mesures diététiques, médicales et psychothérapeutiques.

Ce produit étant susceptible de provoquer la survenue de nervosité et d'insomnies, son administration le soir est à éviter.

Durée du traitement

La durée du traitement est de 4 à 6 semaines et ne doit pas dépasser trois mois.

Contre-indications :

- Hypertension artérielle pulmonaire.
- Hypertension artérielle sévère.
- Symptômes ou antécédents de maladie cardio-vasculaire ou vasculaire cérébrale.
- Symptômes ou antécédents de troubles psychiatriques, y compris l'anorexie mentale de la dépression.
- Propension aux abus médicamenteux, alcoolisme avéré.
- Enfants de moins de 12 ans.

Toute association médicamenteuse à un autre anorexigène à action centrale est contre-indiquée en raison du risque accru d'hypertension artérielle pulmonaire potentiellement fatale.

² fenbutrazate, propylhexedrine

Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Mises en garde particulières

Des cas d'hypertension artérielle pulmonaire sévère, souvent fatale, ont été rapportés chez des patients ayant reçu des anorexigènes du type de ce produit. Une étude épidémiologique a montré que la prise d'anorexigènes est un facteur de risque impliqué dans le développement de l'hypertension artérielle pulmonaire et que la prise d'anorexigènes est fortement liée à un risque accru de survenue de cet effet indésirable. Jusqu'à présent, aucun cas n'a été rapporté avec cet produit. Cependant, compte tenu de ce risque rare mais grave qui pourrait être un effet de classe, il faut souligner :

- que l'indication thérapeutique et la durée de traitement doivent être soigneusement respectées ;
- qu'une durée de traitement supérieure à 3 mois ainsi qu'un IMC ≥ 30 kg/m², augmentent le risque d'hypertension artérielle pulmonaire ;
- que l'apparition ou l'aggravation d'une dyspnée d'effort doit faire suspecter la survenue d'une hypertension artérielle pulmonaire ; dans ces circonstances le traitement doit être arrêté immédiatement et le patient orienté en milieu spécialisé pour investigations.

Précautions particulières d'emploi

- Un traitement prolongé risque d'entraîner une tolérance pharmacologique (diminution de l'efficacité du produit) et une pharmacodépendance, et, plus rarement, des troubles psychotiques sévères chez les patients prédisposés.
- De rares cas d'accidents cardiaques et vasculaires cérébraux ont été rapportés, souvent à la suite d'une perte de poids rapide. On veillera particulièrement à ce que la réduction pondérale s'effectue de manière progressive et contrôlée chez les patients obèses, qui sont exposés à un risque de maladie vasculaire. Cet anorexigène ne doit pas être prescrits en présence de symptômes ou d'antécédents de maladie cardio-vasculaire ou vasculaire cérébrale.
- Cet anorexigène doit être utilisé avec prudence chez les sujets épileptiques.

Effets indésirables :

- Une étude épidémiologique a montré que la prise d'anorexigènes est un facteur de risque impliqué dans le développement de l'hypertension artérielle pulmonaire et que l'utilisation d'anorexigènes est fortement liée à un risque accru de survenue de cet effet indésirable. L'hypertension artérielle pulmonaire est une maladie grave et souvent mortelle. Bien qu'aucune notification spontanée n'ait été reçue pour ce produit, la survenue ou l'aggravation d'une dyspnée d'effort impose l'arrêt du traitement et des investigations en milieu spécialisé, car il s'agit du premier signe clinique, (voir mises en garde particulières).

Effets sur le SNC :

- L'utilisation prolongée de cet agent comporte un risque de tolérance pharmacologique (diminution de son efficacité), de pharmacodépendance et de syndrome de sevrage.
- Les réactions indésirables les plus couramment décrites sont les suivantes : réactions psychotiques ou psychose, dépression, nervosité, agitation, troubles du sommeil et vertiges.
- Des convulsions ont été signalées.

Effets cardiovasculaires :

- les réactions les plus fréquentes sont à type de tachycardie et d'hypertension;
- De rares accidents cardio-vasculaires ou vasculaires cérébraux ont été décrits chez des patients traités par anorexigènes. Il s'agissait en particulier d'accident vasculaire cérébral, d'angor, d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque et d'arrêt cardiaque.