

**AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION NOMINATIVE
RESUME DU 2ème RAPPORT DE SYNTHESE PERIODIQUE
DIMINEX (mazindol) 2 mg, comprimé sécable**

Période du 1^{er} novembre 2012 au 31 mars 2013

Introduction

DIMINEX 2 mg, comprimé sécable, est mis à disposition depuis le 15 juin 2012 dans le cadre d'une Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) nominative encadrée par un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'informations (PUT).

Données recueillies dans le cadre des ATU nominatives.

Depuis la mise en place du PUT en juin 2012, une ATU nominative a été accordée à 102 patients. Pendant la période couverte par ce deuxième rapport, 86 patients ont été traités par DIMINEX. Ainsi, 16 arrêts de traitement ont été réalisés :

- 6 arrêts par précaution du prescripteur suite à l'information qui a été diffusée à tous les prescripteurs en octobre 2012 concernant un cas d'épaississement valvulaire rapporté sous TERONAC (mazindol),
- 3 arrêts par manque d'efficacité,
- un arrêt en raison de l'apparition d'effets indésirables (troubles vésicaux sphinctériens),
- un arrêt lié aux procédures de prescription et suivi cardiaque trop contraignants pour un effet thérapeutique incomplet,
- un arrêt lié aux contraintes administratives demandées par l'ANSM,
- un arrêt en raison d'un projet de grossesse,
- un arrêt suite au décès du patient sans relation avec le traitement,
- un arrêt suite à la demande du patient,
- un patient n'a jamais commencé son traitement.

Parmi les 86 patients bénéficiant d'une ATU de mazindol, les caractéristiques démographiques étaient les suivantes :

- 48 femmes (56%) et 38 hommes (44%)
- âge moyen de l'ensemble des patients $39,7 \pm 16,8$ ans (min 12 ans, max 81 ans)

Ces données sont comparables à celles du rapport de synthèse N°1.

Le diagnostic était connu pour 85 patients, à savoir :

- Narcolepsie avec cataplexie : 51 patients (60%)
- Narcolepsie sans cataplexie : 14 patients (17%)
- Hypersomnie idiopathique : 17 patients (20%)
- Hypersomnie secondaire : 3 patients (3%)

Ces pathologies correspondent aux recommandations de la note information destinée au prescripteur. Les patients sont tous en échec des traitements habituels ou étaient déjà traités par TERONAC (mazindol).

Parmi les 86 patients bénéficiant d'une ATU de mazindol, la dose journalière moyenne était de 3,7 mg par jour toutes les indications confondues.

DONNEES DE PHARMACOVIGILANCE

Pendant la période couverte par ce 2ème rapport, 11 cas d'effets indésirables non graves ont été rapportés par le prescripteur ou détectés par le laboratoire dans les fiches de suivi de traitement. Les effets indésirables étaient les suivants :

- un cas de céphalées avec vomissements ;
- un cas de céphalées d'intensité modérée ;
- un cas de constipation et baisse de la libido ;
- un cas de discrète anorexie ;
- un cas d'hypertension artérielle d'intensité légère ;
- un cas de sécheresse de la bouche et perte de poids ;
- un cas de perte des cheveux, tension artérielle augmentée, nervosité et anxiété ;
- un cas de tachycardie sinusale ;
- un cas de constipation connue d'intensité modérée ;
- un cas de sécheresse de la bouche d'intensité modérée et diminution de l'appétit d'intensité légère ;
- un cas de troubles vésicaux sphinctériens ayant entraîné l'arrêt du traitement.

Aucun effet indésirable grave n'a été déclaré pendant cette période.

Tous ces effets indésirables sont inscrits dans la note d'information destinée au prescripteur à l'exception de la perte de poids et de la diminution de l'appétit / anorexie. Dans la note d'information destinée au patient, la perte d'appétit est mentionnée et la perte de poids est absente. L'information thérapeutique sera mise à jour.

ANALYSE DES BILANS CARDIAQUES

Cinq patients ont présenté un bilan cardiaque avec anomalies pendant la période de ce 2ème rapport, cependant pour 3 d'entre eux, le bilan cardiaque effectué postérieurement était normal :

- un épaississement mitral mis en évidence sur le bilan cardiaque en Novembre 2012 après 8 ans de traitement par mazindol ; l'échographie cardiaque de contrôle réalisée un mois après est normale ;
- une hypertension artérielle à 200/120 mm Hg apparue en Décembre 2012 après 7 ans de traitement ; diminution de la posologie à 2 mg par jour et mise sous antihypertenseur ;
- une tachycardie sinusale de repos apparue en Novembre 2012 non significative au plan clinique ;
- une hypertension artérielle avec tachycardie apparue en Novembre 2012 après 14 ans de traitement ; le bilan cardiaque en Juin 2013 est normal ;

- bloc de branche droit incomplet vu sur le bilan de Février 2013 soit après 4 mois de traitement ; le bilan cardiaque de Mai 2013 est normal ;

Aucun traitement par DIMINEX n'a été arrêté chez ces patients.

Conclusion

Au cours de la période allant du 1^{er} novembre 2012 au 31 mars 2013, 11 cas d'effets indésirables non graves ont été rapportés par le prescripteur ou détectés dans les fiches de suivi de traitement par le laboratoire. Tous ces effets indésirables sont inscrits dans la note d'information thérapeutique destinée au prescripteur à l'exception de la diminution de l'appétit / anorexie et de la perte de poids. Des anomalies cardiaques n'ayant pas entraîné d'arrêt du traitement par mazindol ont été mises en évidence chez 5 patients pendant cette période. Cependant pour 3 d'entre eux, le bilan cardiaque effectué postérieurement était normal. L'ensemble des observations confirment la nécessité de réaliser des bilans cardiaques avant et régulièrement au cours du traitement par DIMINEX.

Prenant en compte les différents éléments du rapport de synthèse numéro 2, une mise à jour des annexes du Protocole d'Utilisation Thérapeutique et de Recueil d'Information (PUT) va être effectuée.

Enfin, compte tenu des effets cardiovasculaires du mazindol, un renforcement du suivi cardiovasculaire des patients traités est mis en place :

- ajout d'un bilan à un mois de traitement et maintien du suivi tous les 3 mois la première année, puis tous les 6 mois à la recherche notamment d'une HTAP et /ou d'une anomalie valvulaire
- ajout d'un bilan cardiaque annuel après l'arrêt du traitement quelle que soit la cause de l'arrêt
- ajout d'un Holter-ECG aux examens demandés

Les nouvelles données de pharmacovigilance ne remettent pas en cause le rapport bénéfice / risque des ATU nominatives de DIMINEX dans le traitement de la narcolepsie, malgré le renforcement du suivi cardiaque.