

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

TENUATE[®]
(chlorhydrate de diéthylpropion)

comprimés dosés à 25 mg

TENUATE[®] DOSPAN[®]
(chlorhydrate de diéthylpropion)

comprimés à libération continue dosés à 75 mg

ANOREXIGÈNE

sanofi-aventis Canada Inc.
2150, boul. St-Elzéar Ouest
Laval (Québec) H7L 4A8

Date de révision :
23 mars 2006

N° de contrôle de la préparation : 104730

Version s-a 1.0 datée le 23 mars 2006

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

TENUATE[®]

(chlorhydrate de diéthylpropion)
comprimés dosés à 25 mg

TENUATE[®] DOSPAN[®]

(chlorhydrate de diéthylpropion)
comprimés à libération continue dosés à 75 mg

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Anorexigène

ACTION

TENUATE[®] (chlorhydrate de diéthylpropion) est un stimulant psychomoteur ayant des effets anorexigène et sympathomimétique ainsi que d'autres effets semblables à ceux des amphétamines. Comme dans le cas de tous les anorexigènes dont on a étudié l'emploi, l'administration de TENUATE[®] entraîne une baisse de poids dont la vitesse ralentit avec le temps et qui finit par cesser complètement; on a d'ailleurs signalé des cas de reprise de poids survenant par la suite bien qu'on poursuive l'administration du produit. Un phénomène de rebond, se manifestant par un gain pondéral, peut également se produire après l'abandon de TENUATE[®], comme c'est le cas avec d'autres agents semblables.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Stimulant psychomoteur employé pendant une courte période (quelques semaines) comme traitement d'appoint à un régime amaigrissant de longue durée, en vue du traitement médical de l'obésité chez le patient à qui un programme d'amaigrissement seul (régime ou exercice physique, ou les deux) ne permet pas de perdre du poids. L'emploi de TENUATE[®] n'est recommandé que chez l'obèse dont l'indice de masse corporelle (IMC) au début du traitement est égal ou supérieur à 30 kg/m² ou à 27 kg/m² en présence d'autres facteurs de risque (p. ex., hypertension artérielle, diabète, hyperlipidémie).

Voici un tableau des indices de masse corporelle (IMC) établis en fonction de la taille et du poids. On obtient l'IMC en divisant le poids du patient (en kilogrammes) par sa taille (en mètres) élevée au carré.

Conversion au système métrique

- livres (lb) ÷ 2,2 = kilogrammes (kg)
- pieds (pi) x 0,3048 = mètres (m)
- pouces (po) x 0,0254 = mètres (m)

INDICE DE MASSE CORPORELLE (IMC, en kg/m²)

Poids (en kg)	Taille (en m)					
	1,52	1,60	1,68	1,75	1,83	1,90
63,64	27	25	23	21	19	18
68,18	29	27	24	22	20	19
72,73	31	28	26	24	22	20
77,27	33	30	28	25	23	21
81,82	35	32	29	27	25	23
86,36	37	34	31	28	26	24
90,91	39	36	32	30	27	25
95,45	41	37	34	31	29	26
100	43	39	36	33	30	28
104,55	45	41	37	34	31	29
109,09	47	43	39	36	33	30
113,64	49	44	40	37	34	31

Tout prescripteur d'anorexigène doit se rappeler que l'utilité de ce type d'agent dans le traitement de l'obésité est très limitée, car le patient qui prend un tel produit ne perd en moyenne que moins de 0,5 kg de plus par semaine que celui qui ne suit qu'un régime amaigrissant. En outre, la diminution du poids tend à ralentir après quelques semaines pour cesser complètement. Il faut absolument éviter d'administrer du diéthylpropion pendant une longue période à cause du risque de pharmacodépendance et d'abus que l'emploi de cette substance comporte (voir la section MISES EN GARDE). Par conséquent, même l'emploi de courte durée des anorexigènes est déconseillé sauf chez le patient qui ne parvient pas à perdre du poids malgré un programme d'amaigrissement et une étroite surveillance.

CONTRE-INDICATIONS

L'emploi de TENUATE® (chlorhydrate de diéthylpropion) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- pendant un traitement par les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) ou dans les 14 jours qui suivent l'arrêt d'un tel traitement, une crise hypertensive pouvant survenir;
- chez les patients présentant une hypertension artérielle pulmonaire;

- chez les patients atteints d'un glaucome;
- chez les patients présentant une hyperthyroïdie;
- chez les patients atteints d'artériosclérose évoluée;
- chez les patients présentant une hypertension grave;
- chez les patients atteints d'une cardiopathie valvulaire ou d'un souffle cardiaque avéré;
- chez les patients présentant de l'agitation;
- chez les patients présentant une hypersensibilité ou une idiosyncrasie connue aux amines sympathomimétiques;
- chez les patients instables sur le plan émotionnel présentant une vulnérabilité connue à la toxicomanie ou des antécédents de toxicomanie;
- en concomitance avec d'autres anorexigènes.

MISES EN GARDE

Hypertension artérielle pulmonaire essentielle (HTAPE) :

L'EMPLOI DES ANOREXIGÈNES (SUPPRESSEURS DE LA SENSATION DE FAIM), DONT LE DIÉTHYLPROPION, ENTRAÎNE UNE AUGMENTATION DU RISQUE D'APPARITION D'UNE HYPERTENSION ARTÉRIELLE PULMONAIRE ESSENTIELLE (HTAPE), UN TROUBLE SOUVENT MORTEL¹.

Les résultats d'une étude épidémiologique ont indiqué que l'emploi des anorexigènes, dont le diéthylpropion, pendant une période supérieure à 3 mois multiplie par 23 le risque d'apparition d'une HTAPE. On n'a observé aucune augmentation notable de ce risque chez les personnes qui avaient pris de tels agents pendant 3 mois ou moins. L'obésité (IMC égal ou supérieur à 30 kg/m²) en elle-même multiplie par 2 environ le risque d'apparition d'une HTAPE. Dans la population générale, l'incidence annuelle de l'HTAPE est évaluée à environ 1 ou 2 cas par tranche de 1 000 000 de personnes. Par conséquent, on estime que l'incidence annuelle de ce trouble, à la suite de l'emploi prolongé d'anorexigènes, se situerait entre 23 et 46 cas par tranche de 1 000 000 de personnes. Le compte rendu de cette étude donne à penser que le risque d'HTAPE augmente avec la durée du traitement anorexigène. On n'a pas comparé les effets de l'emploi intermittent des anorexigènes à ceux de l'emploi continu sur le risque d'HTAPE. On ne peut toutefois exclure la possibilité d'un risque accru lors de traitements intermittents répétés. Des cas d'HTAPE ont été liés à l'emploi de TENUATE[®].

L'apparition ou l'aggravation d'une dyspnée d'effort ainsi que l'apparition de symptômes inexplicables d'angine de poitrine, d'une syncope ou d'un œdème des membres inférieurs évoquent la possibilité de survenue d'une hypertension pulmonaire. En présence de telles manifestations, il faut interrompre le traitement anorexigène sans délai et évaluer l'état du patient afin de vérifier la présence d'une HTAPE.

Cardiopathie valvulaire :

On a signalé la présence de cardiopathies valvulaires associées à l'emploi de certains anorexigènes, comme la fenfluramine et la dexfenfluramine, lorsque ces agents avaient été utilisés seuls, mais aussi, et surtout, lorsqu'ils étaient administrés en association. L'utilisation prolongée de ces agents, l'administration d'une dose plus élevée que la dose recommandée et l'association avec d'autres anorexigènes peuvent constituer des facteurs de risque.

Des cas de cardiopathie valvulaire ont été très rarement signalés avec l'emploi de TENUATE[®], mais la relation causale demeure incertaine.

Le risque potentiel d'effets indésirables graves comme la cardiopathie valvulaire et l'hypertension artérielle pulmonaire devrait être évalué attentivement par rapport aux avantages éventuels de la perte pondérale. Avant d'amorcer un traitement par TENUATE[®], il convient d'évaluer la fonction cardiaque afin de déceler la présence d'une cardiopathie valvulaire ou d'une hypertension artérielle pulmonaire préexistante. La réalisation d'un électrocardiogramme pendant et après le traitement pourrait également permettre de détecter les troubles valvulaires.

Pharmacodépendance :

Il existe une corrélation étroite entre la capacité de tout médicament d'avoir un effet de renforcement positif sur l'animal et le potentiel toxicomanogène d'un tel médicament chez l'humain. Or, on a mis au jour le pouvoir de renforcement positif du diéthylpropion dans le cadre de diverses études portant sur l'auto-administration de substances par des animaux (voir la section TOXICOLOGIE).

De plus, l'expérience acquise lors de l'utilisation d'anorexigènes ayant des propriétés semblables à celles des amphétamines, comme le diéthylpropion, a permis de prouver que l'administration de ces agents pendant une longue période peut entraîner un épuisement de l'effet et une forte dépendance psychologique, et dégénérer en emploi abusif. On a ainsi fait état d'un nombre considérable de cas d'emploi abusif du diéthylpropion au cours des dernières années. On doit tenir compte de ce fait lorsqu'on évalue la nécessité d'emploi de ce produit, et prendre garde de ne pas prescrire de diéthylpropion aux personnes vulnérables à la pharmacodépendance ou susceptibles d'augmenter la dose de leur propre chef.

Si une dépendance psychologique s'installe, il est recommandé de cesser graduellement l'emploi du produit. En effet, l'interruption soudaine du traitement anorexigène après la prise de fortes doses pendant une longue période peut entraîner une fatigue extrême, une dépression et des modifications de l'électroencéphalogramme de sommeil. L'emploi abusif du produit peut quant à lui occasionner des manifestations d'intoxication chronique modérées ou graves, notamment une insomnie marquée, de l'irritabilité, de l'hyperactivité, des altérations de la personnalité, voire une psychose.

Tolérance :

Dans la plupart des cas, le poids cesse de baisser après quelques semaines de traitement par le diéthylpropion. Lorsqu'on observe un épuisement de l'effet, il est indiqué de cesser l'emploi

du produit plutôt que d'en augmenter la dose. On ne devrait pas dépasser la dose recommandée en vue d'accroître l'effet du médicament.

Emploi pendant la grossesse :

L'emploi de TENUATE® (chlorhydrate de diéthylpropion) est déconseillé chez la femme en mesure de procréer à moins que le prescripteur ne juge que les avantages éventuels du traitement l'emportent sur les risques possibles pour la mère et le fœtus.

Emploi chez l'enfant :

L'emploi de TENUATE® (chlorhydrate de diéthylpropion) est déconseillé chez l'enfant âgé de moins de 12 ans.

Emploi chez la personne âgée :

L'emploi de TENUATE® (chlorhydrate de diéthylpropion) est déconseillé chez la personne âgée.

Généralités

L'emploi de TENUATE® est déconseillé chez les patients qui ont pris des anorexigènes au cours de la dernière année.

L'emploi de TENUATE® peut entraver la capacité d'exécuter des tâches potentiellement dangereuses, comme l'utilisation d'une machine ou la conduite d'un véhicule automobile.

PRÉCAUTIONS

Chez les patients atteints d'une affection cardio-vasculaire ou d'une hypertension bénigne, il faut employer TENUATE® (chlorhydrate de diéthylpropion) avec prudence; il est également indiqué d'évaluer régulièrement la fonction cardio-vasculaire et la tension artérielle chez ces patients. Il ne faut pas employer TENUATE® en présence d'une affection cardio-vasculaire grave telle qu'une arythmie ou une hypertension grave.

L'administration de TENUATE® est déconseillée chez les patients atteints d'une cardiopathie valvulaire ou d'un souffle cardiaque avéré (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

L'emploi prolongé de TENUATE® peut entraîner une dépendance de même qu'un syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement (voir la section MISES EN GARDE). Des hallucinations sont survenues, quoique rarement, après l'administration de fortes doses du médicament. On a signalé plusieurs cas de psychose toxique à la suite d'un emploi abusif du médicament; on a également noté quelques cas où la dose recommandée semblait avoir été respectée. La psychose est disparue après l'interruption du traitement.

Des comptes rendus donnent à penser que l'administration de diéthylpropion peut faire augmenter la fréquence des convulsions chez certains patients épileptiques. Il faut donc employer ce produit avec prudence en présence d'épilepsie. On devrait assurer une surveillance étroite des patients épileptiques qui prennent TENUATE®. Il est possible que l'on doive ajuster la dose ou interrompre le traitement.

Conduite d'un véhicule automobile ou exécution d'autres tâches dangereuses

Voir la section MISES EN GARDE.

Interactions

L'emploi de TENUATE® est contre-indiqué pendant un traitement par les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

L'efficacité de TENUATE® administré en concomitance avec d'autres anorexigènes n'a pas été étudiée, et cette association pourrait entraîner de graves troubles cardiaques. Par conséquent, l'emploi concomitant de TENUATE® et d'autres anorexigènes est contre-indiqué.

Des cas d'arythmie ont été associés à l'emploi concomitant de certains agents sympathomimétiques et d'anesthésiques généraux; il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on pratique une anesthésie générale chez les patients qui prennent TENUATE®.

L'administration de TENUATE® peut entraîner une altération des effets d'autres médicaments agissant sur le système nerveux central (SNC). De même, l'emploi de TENUATE® en concomitance avec un régime amaigrissant et un antidiabétique peut modifier les besoins d'un tel médicament (insuline, p. ex.). La prise de TENUATE® peut en outre occasionner une diminution de l'effet hypotensif de la guanéthidine. Enfin, le traitement anorexigène peut potentialiser l'effet hypertensif des catécholamines exogènes.

Grossesse

L'emploi de TENUATE® est déconseillé chez la femme enceinte à moins que le prescripteur ne juge que les avantages éventuels du traitement l'emportent sur les risques possibles (voir la section MISES EN GARDE).

On a fait état de cas isolés de malformation congénitale chez l'humain, mais on n'a pas établi de relation causale avec l'emploi du diéthylpropion.

L'emploi du médicament pendant la grossesse peut entraîner des symptômes de sevrage chez le nouveau-né.

On n'a observé aucun effet tératogène lors des études sur les animaux. Les résultats d'études sur la reproduction réalisées sur des rates n'ont fait ressortir aucun effet nocif sur le fœtus lorsque le médicament était administré à des doses pouvant atteindre 9 fois la dose administrée chez l'humain. Les études sur la reproduction animale n'ont révélé aucun signe d'altération de la fertilité à des doses pouvant atteindre 60 mg/kg/jour. L'administration de doses plus élevées peut cependant provoquer une toxicité maternelle ou fœtale, ou les deux.

Allaitement

On ignore si le chlorhydrate de diéthylpropion et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. L'emploi du médicament chez la femme qui allaite n'est donc pas recommandé.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus souvent liés à l'emploi de TENUATE[®] (chlorhydrate de diéthylpropion) sont l'insomnie, la nervosité, les étourdissements, l'anxiété, l'agitation et la sécheresse buccale. D'après les résultats d'une étude épidémiologique, l'emploi d'anorexigènes pendant une période excédant 3 mois est lié à une augmentation du risque d'apparition d'une hypertension artérielle pulmonaire essentielle (HTAPE) (voir la section MISES EN GARDE).

Système nerveux central :

Dyskinésie, vision brouillée, stimulation excessive, nervosité, agitation, étourdissements, énervement, insomnie, anxiété, euphorie, dysphorie et, parfois, dépression, tremblements, mydriase, somnolence, malaises, céphalées, accidents vasculaires cérébraux et épisodes psychotiques. On a fait état d'une augmentation de la fréquence des troubles convulsifs.

Appareil cardio-vasculaire :

Tachycardie, douleur précordiale, arythmie (y compris l'arythmie ventriculaire), palpitations, élévation de la tension artérielle, modifications du tracé électrocardiographique. Un compte rendu publié a fait état d'altérations de l'onde T sur l'électrocardiogramme d'un jeune homme en santé qui avait ingéré du diéthylpropion. On a également rapporté des cas d'HTAPE liée à l'emploi de TENUATE[®] (voir la section MISES EN GARDE).

Des cas de cardiopathie valvulaire ont été très rarement signalés avec l'emploi de TENUATE[®], mais la relation causale demeure incertaine (voir la section MISES EN GARDE).

Appareil digestif :

Diarrhée, constipation, nausées, vomissements, dérangements abdominaux, perception de goût désagréable, sécheresse buccale et autres troubles gastro-intestinaux.

Réactions d'hypersensibilité :

Urticaire, éruptions cutanées, ecchymoses et érythème.

Système endocrinien :

Impuissance, variations de la libido, dysménorrhée, dérèglement menstruel et gynécomastie.

Emploi abusif et dépendance :

On a fait état de patients ayant acquis une dépendance psychologique au diéthylpropion.

Autres réactions :

Dyspnée, chute des cheveux, douleurs musculaires, dysurie, polyurie, aplasie médullaire, leucopénie, agranulocytose et sudation accrue.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Les manifestations cliniques de l'intoxication par le chlorhydrate de diéthylpropion sont les suivantes : agitation, tremblements, hyperréflexivité, nervosité et irritabilité, insomnie, tachypnée, confusion mentale, agressivité, hallucinations et état de panique. On a rapporté des cas de mydriase, et on observe souvent des convulsions et de la tachycardie. L'épuisement, la somnolence, la fatigue ou la dépression suivent habituellement la stimulation du SNC, et le coma peut survenir. Parmi les manifestations pouvant toucher l'appareil cardio-vasculaire, mentionnons l'arythmie, les variations de la tension artérielle (hypertension ou hypotension) et le collapsus circulatoire. Les symptômes touchant l'appareil digestif comprennent les nausées, les vomissements, la diarrhée et les crampes abdominales. Dans certains cas, le surdosage a entraîné la mort.

Le traitement des cas d'intoxication aiguë vise principalement la suppression des symptômes. Il comporte un lavage d'estomac, dans la mesure du possible, et, au besoin, une sédation réalisée par l'administration d'un barbiturique. L'expérience quant à la dialyse péritonéale ou à l'hémodialyse est insuffisante pour recommander ces mesures à l'heure actuelle.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Chez l'adulte : On peut prendre 1 comprimé de TENUATE® (chlorhydrate de diéthylpropion) dosé à 25 mg 3 fois par jour, 1 heure avant les repas, ou 1 comprimé à libération continue dosé à 75 mg 1 fois par jour, au milieu de la matinée. Le traitement ne doit pas durer plus de 4 semaines. Il faut prescrire ou distribuer la plus petite quantité possible du médicament à la fois (approvisionnement n'excédant pas 2 semaines) afin de réduire au minimum le risque d'emploi abusif.

TENUATE® ne doit pas être employé plus de quelques semaines (voir la section MISES EN GARDE).

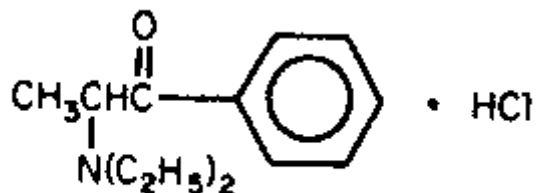
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse :

Dénomination commune : chlorhydrate de diéthylpropion

Formule moléculaire : C₁₃H₁₉NO.HCl

Formule développée :



Masse moléculaire : 241,76

Description : poudre cristalline de couleur blanche ou blanc cassé

Composition :

Chaque comprimé TENUATE[®] renferme 25 mg de chlorhydrate de diéthylpropion ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : acide tartarique, amidon de maïs, lactose, stéarate de magnésium et talc.

Chaque comprimé TENUATE[®] DOSPAN[®] renferme 75 mg de chlorhydrate de diéthylpropion ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : acide tartarique, carboxypolyméthylène, mannitol, povidone et stéarate de zinc.

Stabilité et conservation du produit :

Conserver à une température se situant entre 15 et 30 °C.

PRÉSENTATION

Comprimés TENUATE[®] dosés à 25 mg : comprimés blancs, ronds, marqués en creux « **TENUATE 25** » sur une face. L'autre face ne porte aucune inscription. Offerts en flacons de 100 unités.

Comprimés TENUATE[®] DOSPAN[®] dosés à 75 mg : comprimés blancs, en forme de capsule, marqués en creux « **TENUATE 75** » sur une face. L'autre face ne porte aucune inscription. Offerts en flacons de 100 unités.

TENUATE[®] est une drogue contrôlée (annexe G).

PHARMACOLOGIE

TENUATE® (chlorhydrate de diéthylpropion) est un stimulant psychomoteur dont la dénomination chimique est chlorhydrate de 2-(diéthylamino)propiophénone. La perfusion de chlorhydrate de diéthylpropion à raison d'au moins 3 mg/kg chez le chien non anesthésié entraîne une mydriase, une tachycardie et une élévation de la tension artérielle proportionnelles à la dose administrée. L'administration par voie intraveineuse de doses de 5 et de 15 mg/kg se traduit respectivement par un sus-décalage de l'onde T et des extrasystoles. Les symptômes de stimulation du SNC apparaissent après l'administration de doses de 10 mg/kg par voie intraveineuse.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë :

Chez le chien, la dose létale minimale administrée par voie intraveineuse s'établissait à 60 mg/kg, la mort survenant à la suite de convulsions et d'un arrêt respiratoire.

Toxicité chronique :

Aucune altération clinique ou pathologique n'a été observée chez des chiens qui avaient reçu du chlorhydrate de diéthylpropion par voie orale à raison de 10 mg/kg tous les jours pendant 6 mois.

Dans le cadre d'une étude de toxicité réalisée sur des rats, l'administration par voie orale de doses de chlorhydrate de diéthylpropion de 25, 50 et 100 mg/kg pendant 6 mois a entraîné une diminution de la consommation d'aliments et du gain pondéral dans tous les groupes traités. On a observé une légère augmentation du volume du foie chez les rats qui avaient reçu la dose la plus forte, mais l'examen histopathologique n'a révélé aucune anomalie tissulaire. On a également observé une diminution de l'hémoglobémie et de l'hématocrite chez ces mêmes rats.

TÉRATOLOGIE

Les effets consécutifs à l'administration quotidienne de doses de chlorhydrate de diéthylpropion se situant en moyenne entre 7 et 18 mg/kg à des rates gravides pendant toute la gestation semblent minimales. En effet, le nombre, le poids et la survie des ratons étaient comparables dans le groupe traité et le groupe témoin. On ne peut toutefois pas extrapoler les résultats d'essais sur les animaux en vue de les appliquer à des circonstances cliniques touchant l'humain.

Potentiel toxicomanogène

Études d'auto-administration :

On a commencé par entraîner des singes Rhésus à s'administrer eux-mêmes de la cocaïne par voie intraveineuse à raison de 0,2 mg/kg, puis, une fois ce comportement bien appris, on a substitué de la solution saline ou des solutions de diéthylpropion de diverses teneurs à la solution de cocaïne. Chez les 3 animaux soumis à ce test, le comportement opérant est demeuré plus important quand la solution injectée renfermait de 0,05 à 1,0 mg/kg de diéthylpropion que quand il ne s'agissait que de solution saline. La forme de la courbe dose-réponse au diéthylpropion était semblable à celle qu'entraîne l'emploi d'autres stimulants.

Test de préférence :

On a d'abord entraîné des singes porteurs d'un cathéter intraveineux à double lumière à appuyer sur un levier afin de recevoir une injection, puis on a donné à ces animaux le choix entre diverses doses de cocaïne et de diéthylpropion ou une solution saline. Tous les animaux ont choisi les agents actifs plutôt que la solution saline, et les doses les plus fortes de préférence aux plus faibles. Trois des 4 singes ont préféré la cocaïne au diéthylpropion, le quatrième ayant choisi le diéthylpropion (1,0 mg/kg) plutôt que la cocaïne (0,1 mg/kg).

Accès illimité :

On a donné à des singes novices porteurs d'un cathéter intraveineux un accès illimité à une série de stimulants à des doses dont on savait que l'injection favorise davantage un comportement opérant que l'administration d'une solution saline. Les singes ont eu accès à ces substances pendant 30 jours. Voici les stimulants et les doses offerts : cocaïne (0,2 mg/kg), l-amphétamine (0,05 mg/kg), d-amphétamine (0,05 mg/kg), d-méthamphétamine (0,025 mg/kg) et diéthylpropion (0,5 mg/kg). Un des 2 singes qui avaient accès à la l-amphétamine et 2 des 5 singes qui avaient accès au diéthylpropion sont morts avant la fin de l'expérience. Chez tous les animaux et pour toutes les substances offertes dans le cadre de cette étude, le schéma d'administration cyclique observé était semblable aux schémas décrits dans la documentation relative aux stimulants. Dans la plupart des cas, la consommation d'aliments a d'abord cessé pour reprendre à un rythme extrêmement variable pendant le reste de l'expérience. On n'a observé aucune relation systématique entre la consommation d'aliments et celle des stimulants offerts.

RÉFÉRENCES

1. Abenheim L. et al. *New Eng. J. Med.* 1996; 335: 609-616. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension.
2. AER Review Committee Minutes, August 14, 1995, with GADERS listing dated August 4, 1995.
3. Connolly H.M. et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. *New Engl. J. Med.* 1997;337:581-8.
4. Fineberg SK. Obesity-diabetes and anorexigenics. *JAMA.* 1961;175:680-684.
5. Safety Database Case: 199711115HMR, 199712852DDC, 199712874DDC, 199712879DDC, 199712881DDC, 199712882DDC, 199712886DDC, 199712888DDC.
6. Zuccherro FJ, Hogan MJ, eds. *Evaluations of Drug Interactions.* St. Louis, Mo: PDS Publishing Co; 1990:2/5-2/6.01.