



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

DCI:

Dénomination du médicament:

**Type II<sup>1</sup>**

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.

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 le 15 avril 1996. Le recours portait sur le libellé des paragraphes concernant les mises en garde particulières et les effets indésirables de l'extrait du résumé des caractéristiques du produit et s'élevait contre l'établissement d'un lien causal. Pour certains autres agents anorexigènes, les requérants s'opposaient également à l'utilisation du terme "androïde" pour définir l'obésité dans les indications et demandaient que l'index de masse corporelle soit spécifié.

**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 garde particulières et les effets indésirables. Les autorisations de mise sur le marché de médicaments concernant des produits de **type II<sup>1</sup>** 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

<sup>1</sup> dexfenfluramine, fenfluramine

**AVENANTS AUX TERMES DES AUTORISATIONS NATIONALES DE  
MISE SUR LE MARCHE DES MEDICAMENTS RENFERMANT LE PRINCIPE ACTIF  
"nom"<sup>2</sup>  
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 dont l'index de masse corporelle (IMC) est de 30 k g/m<sup>2</sup> ou plus, qui n'ont pas répondu au régime amaigrissant adapté seul.

Remarque : Une étude récente, contrôlée, en double aveugle, sur un an, a démontré que le nombre de patients répondeurs à la fin de l'année de traitement était deux fois plus important dans le groupe recevant Type II<sup>2</sup> et régime hypocalorique que dans celui traité par placebo et régime. Une diminution de 10% du poids corporel initial a été observée chez respectivement 35 % et 17 % des patients. L'efficacité a été uniquement démontrée sur la perte de poids. Aucune donnée significative concernant la morbidité ou la mortalité n'est encore disponible.

**Posologie et méthode 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.

Durée du traitement

Le traitement ne pourra être prolongé au-delà de 3 mois que chez les patients qui représentent, dans les 3 mois suivant le début du traitement, une perte de poids égale ou supérieure à 10% du poids initial.

Si la perte de poids n'est pas maintenue sous traitement, ce dernier ne doit pas être poursuivi. Aucune donnée concernant l'efficacité de ces médicaments au-delà d'un an de traitement n'est disponible.

**Contre-indications**

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

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

---

<sup>2</sup> Dexfenfluramine, Fenfluramine

## Mise en garde et précautions d'emploi particulières

### Mises en garde particulières

**Des cas d'hypertension artérielle pulmonaire sévère, souvent fatale, ont été rapportés chez des patients ayant reçus des anorexigènes du type de ce produit. Une étude épidémiologique a montré que la prise de Type II<sup>3</sup> 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. Compte tenu de ce risque rare mais grave, 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  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, 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 d'emploi particulières

- De rares cas d'accidents cardiaques ou 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 cardio-vasculaire ou vasculaire cérébrale. Cet anorexigène ne doit pas être prescrit en présence de symptômes ou d'antécédents de maladie cardio-vasculaire ou vasculaire cérébrale:
- Cet anorexigène doit être utilisé avec prudence chez les patients 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. De plus, des cas d'hypertension artérielle pulmonaire ont été spontanément rapportés chez des patients utilisant ce produit. L'hypertension artérielle pulmonaire est une maladie grave et souvent mortelle. La survenue ou l'aggravation d'une dyspnée d'effort en est généralement le premier signe clinique et impose l'arrêt du traitement et des investigations en milieu spécialisé (voir mises en garde particulières).

### Effets sur le SNC

- les effets indésirables les plus fréquemment décrits sont les suivants: dépression, confusion, agitation, troubles du sommeil, étourdissements et vertiges
- des cas de convulsions épileptiques ont été signalés.

### Effets cardio-vasculaires

- les effets indésirables les plus fréquemment signalés sont tachycardie et syncope
- de rares cas d'accidents cardio-vasculaires ou vasculaires cérébraux ont été décrits, se manifestant principalement sous forme de troubles du rythme, et d'accidents vasculaires cérébraux.

---

<sup>3</sup> Dexfenfluramine, Fenfluramine