



## DICTAMEN DEFINITIVO DEL COMITÉ DE ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS DE CONFORMIDAD CON EL ARTICULO 12 DE LA DIRECTIVA 75/319, MODIFICADA

Denominación común internacional (DCI):

**Tipo II<sup>1</sup>**

Denominación del producto:

véase el Anexo II

### Fundamento del dictamen

El 17 de mayo de 1995, Alemania presentó una consulta a tenor de lo dispuesto en el artículo 12 de la Directiva del Consejo 75/319/CEE, modificada, y pidió al CEF (CPMP) que emitiese un dictamen sobre los riesgos y beneficios de los medicamentos clasificados como anorexígenos de acción central.

Dicha consulta estuvo motivada por una discusión en el seno del Grupo de Trabajo sobre Farmacovigilancia en relación a un informe de un estudio prospectivo inédito de caso-control de hipertensión pulmonar primaria, conocido el 7 de marzo de 1995. Un estudio francés a nivel nacional registró 78 casos entre 1985 y 1994. El estudio confirmó la relación entre el uso de agentes anorexígenos y la aparición de hipertensión pulmonar primaria.

Dada la gravedad de la reacción adversa y su repercusión sobre la salud pública, el CEF acordó el 17 de mayo de 1995 que la cuestión tenía interés comunitario, y el 8 de junio de 1995 se identificaron los anorexígenos en cuestión. El 18 de octubre de 1995 se amplió el plazo inicial de 90 días por igual período adicional.

Los titulares de la autorización de comercialización presentaron alegaciones escritas entre el 5 de julio y el 31 de agosto de 1995, y en sendas audiencias de los días 11 de julio de 1995 y 18 de octubre de ese mismo año presentaron alegaciones verbales.

Se emitió un primer dictamen el 15 de febrero de 1996 (Anexo III) en el que se restringían las indicaciones y la duración del tratamiento, y se añadían contraindicaciones, advertencias especiales, precauciones de uso y reacciones adversas.

En relación con algunos de los agentes anorexígenos, algunos titulares de autorizaciones de comercialización (Anexo IV) apelaron contra el dictamen recibiendo las exposiciones de motivos el 15 de abril de 1996. El motivo era la redacción del Resumen de las Características del Producto: primero en la indicación, negando la utilidad del término 'androide' para definir la obesidad y, en segundo lugar, en las secciones de advertencias especiales y reacciones adversas, objetando a la declaración de causalidad y pidiendo una especificación del límite de Índice de Masa Corporal (IMC).

### Dictamen relativo a la apelación

El Comité, tras haber examinado los motivos de la apelación es de la opinión que debe revisarse el dictamen eliminando el término 'androide' en la indicación, especificando el límite de IMC y modificando las dos frases del texto anterior de las secciones advertencias especiales y efectos no deseables. Deben mantenerse las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contengan sustancias de **Tipo II<sup>1</sup>**, clasificados como anorexígenos, siempre que

- se modifique el Resumen de Características del Producto según se indica en el Anexo I.

El dictamen definitivo se transmite a la Comisión, a los Estados miembros y al titular de la autorización de comercialización junto con un informe en el que se describe la evaluación del medicamento y se señalan las razones de sus conclusiones, junto con sus anexos y apéndices.

Londres, 17 julio 1996

Prof. J.M. Alexandre

Presidente del CEF, y en su nombre

<sup>1</sup> Dexfenfluramina, Fenfluramina

**MODIFICACIONES A INTRODUCIR A LAS CONDICIONES DE LAS  
AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN NACIONALES DE ESPECIALIDADES  
QUE CONTIENEN EL PRINCIPIO ACTIVO  
"nombre"<sup>2</sup>**

**Apartados del Resumen de las Características del Producto (tal como se define en el artículo 4a de la Directiva de Consejo 65/65/CEE, modificado)**

**DATOS CLÍNICOS**

**Indicaciones terapéuticas**

Tratamiento añadido a la dieta, en pacientes con obesidad y un índice de masa corporal (IMC) igual o superior a 30 kg/m<sup>2</sup> que no hayan respondido al régimen dietético apropiado solo.

Nota: En un reciente estudio de un año de duración se ha demostrado una duplicación del número de personas que responden cuando Tipo II<sup>1</sup> se combina con una dieta hipocalórica respecto a cuando se utiliza una dieta sola. Se observó una reducción del 10% del peso corporal inicial en el 35% y en el 17% de los pacientes, respectivamente. La eficacia sólo se ha demostrado respecto al adelgazamiento. No se dispone hasta ahora de datos significativos sobre cambios en la morbilidad o en la mortalidad.

**Posología y método de administración**

Se recomienda que el tratamiento sea dirigido por médicos con experiencia en el tratamiento de la obesidad.

Antes de prescribir este anorexígeno, debe hacerse un diagnóstico para excluir la presencia de causas orgánicas secundarias de la obesidad.

El tratamiento de la obesidad debe enfocarse globalmente, con aplicación de métodos dietéticos, médicos y psicoterapéuticos.

Duración del tratamiento

El tratamiento sólo puede prolongarse más allá de tres meses en los pacientes que hayan respondido al tratamiento indicado con una pérdida de peso igual o superior al 10% del peso inicial en el plazo de tres meses desde el inicio del tratamiento.

No debe proseguirse el tratamiento salvo que se mantenga la pérdida de peso.

No se dispone de datos sobre la eficacia de estos anorexígenos más allá de un año de tratamiento.

**Contraindicaciones**

- Hipertensión arterial pulmonar
- Antecedentes o presencia de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular
- Antecedentes o presencia de trastornos psiquiátricos, incluidas la anorexia nerviosa y la depresión
- Propensión al uso de drogas, alcoholismo
- Niños de menos de 12 años.

Está contraindicada la terapia de asociación con otros anorexígenos de acción central, debido al aumento del riesgo de aparición de hipertensión arterial pulmonar de consecuencias potencialmente mortales.

---

<sup>2</sup> Dexfenfluramina, Fenfluramina

## Advertencias especiales y precauciones particulares de empleo

### Advertencias especiales

**Se han comunicado casos de hipertensión arterial pulmonar grave, frecuentemente mortal, en pacientes que habían recibido anorexígenos del tipo de este producto. Un estudio epidemiológico ha demostrado que la administración de Tipo II<sup>3</sup> constituye un factor de riesgo implicado en el desarrollo de la hipertensión arterial pulmonar y que el uso de anorexígenos está fuertemente asociado a un incremento en el riesgo de este efecto adverso. Teniendo en cuenta este riesgo, poco frecuente pero grave, debe insistirse en que:**

- **es necesario respetar escrupulosamente la indicación y la duración del tratamiento**
- **una duración del tratamiento superior a tres meses y un índice de masa corporal  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> aumentan el riesgo de hipertensión arterial pulmonar**
- **la aparición o agravación de disnea de esfuerzo sugiere la posibilidad de que se produzca hipertensión arterial pulmonar. En estas circunstancias, el tratamiento debe interrumpirse inmediatamente y el paciente debe someterse a reconocimiento en un centro especializado.**

### Precauciones especiales de empleo

- Se han comunicado algunos casos raros de enfermedades cardíacas o cerebrovasculares, con frecuencia tras un rápido adelgazamiento. Deben tomarse las precauciones necesarias para que el adelgazamiento sea gradual y esté controlado en los pacientes obesos que presentan riesgo de enfermedad vascular. Este anorexígeno no debe prescribirse a pacientes que tengan o hayan tenido enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares.
- Este anorexígeno debe utilizarse con precaución en pacientes epilépticos.

## Reacciones adversas

- Un estudio epidemiológico ha demostrado que la administración de **Tipo II<sup>3</sup>** constituye un factor de riesgo implicado en el desarrollo de la hipertensión arterial pulmonar y que el uso de anorexígenos está fuertemente asociado a un incremento en el riesgo de este efecto adverso. Además, se han comunicado espontáneamente casos de hipertensión arterial pulmonar en pacientes tratados con estos medicamentos. La hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad grave y, a menudo, mortal. La aparición o la agravación de disnea de esfuerzo suele ser el primer signo clínico e impone la interrupción del tratamiento y un reconocimiento en un centro especializado (véanse las advertencias especiales).

### Efectos sobre el SNC:

- las reacciones adversas más frecuentes que se han descrito son las siguientes: depresión, confusión, agitación, alteraciones del sueño, mareos y vértigo
- se han descrito casos de convulsiones.

### Efectos cardiovasculares

- las reacciones comunicadas con mayor frecuencia son taquicardia y síncope
- se ha descrito algún caso aislado de enfermedades cardiovasculares o accidentes cerebrovasculares, principalmente en forma de arritmia e ictus.

---

<sup>3</sup> Dexfenfluramina, Fenfluramina