

NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE
CONCORDATA CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E
L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)

Ottobre 2011

**Aumento del rischio di mortalità nei pazienti pediatrici affetti da ipertensione
arteriosa polmonare con l'uso di Revatio (sildenafil citrato)
a dosaggi più elevati di quelli raccomandati**

Gentile Operatrice/Operatore Sanitario,

desideriamo informarla di alcune nuove importanti informazioni di sicurezza riguardanti Revatio compresse (sildenafil citrato) per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (PAH) nei pazienti pediatrici.

Le informazioni seguenti sono state concordate con l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

In sintesi:

- In uno studio clinico per il trattamento della PAH con Revatio nei pazienti pediatrici, nel quale sono stati utilizzati dosaggi che variavano da 10 mg a 80 mg tre volte al giorno, è stato osservato un rischio di mortalità maggiore tra i pazienti del gruppo trattato con dosi più elevate rispetto al gruppo che utilizzava dosi più basse .
- Si ricorda pertanto ai medici prescrittori che non devono essere usate dosi più elevate di quelle raccomandate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP).
- Se ai suoi pazienti sono state prescritte dosi più elevate di quelle raccomandate nell'RCP, si deve scalare opportunamente il dosaggio fino alla dose raccomandata, in accordo alla sua valutazione medica sulle condizioni del paziente.
- La dose raccomandata nell'RCP per i pazienti ≤ 20 kg è 10 mg tre volte al giorno e per i pazienti > 20 kg è 20 mg tre volte al giorno.
- L'RCP è stato aggiornato con l'aggiunta dell'avvertenza che dosi di Revatio più elevate di quelle raccomandate nell'RCP non devono essere usate nei pazienti pediatrici affetti da PAH.

Ulteriori informazioni sulla problematica di sicurezza:

I pazienti pediatrici affetti da PAH arruolati nello studio di 16 settimane verso placebo (Studio A1481131)^[1] erano eleggibili per uno studio di estensione randomizzato a lungo termine (Studio A1481156)^[2], con una fase iniziale in cieco seguita da una somministrazione in aperto di sildenafil, con l'uso di gruppi di dosaggio basso, medio e alto (che variavano da 10 mg a 80 mg di sildenafil). Le dosi erano assegnate in base alle classi di peso e le titolazioni delle dosi erano consentite per tutto il corso dello studio di estensione a lungo termine.

Le dosi (somministrate tre volte al giorno) corrispondenti ai gruppi di dosaggio basso, medio e alto per ciascuna delle tre classi di peso, e usate nello studio principale e nello studio di estensione, sono riportate nella tabella seguente:

| Peso corporeo | Dose bassa | Dose media | Dose alta |
|---------------|------------|------------|-----------|
| ≥8-20 kg | NA | 10 mg | 20 mg* |
| >20-45 kg | 10 mg | 20 mg | 40 mg* |
| >45 kg | 10 mg | 40 mg* | 80 mg* |

*Corrisponde a una dose più elevata rispetto alla dose approvata nel RCP europeo.

Dopo che i soggetti che avevano partecipato allo studio avevano completato 3, e in alcuni casi 7, anni di trattamento, è stato riscontrato un numero più elevato di decessi nel gruppo trattato con le dosi alte. L'incidenza dei decessi nei gruppi trattati con dose alta, media e bassa è stata rispettivamente pari a 20% (20 su 100), 14% (10 su 74) e 9% (5 su 55).

Il Comitato per il Monitoraggio dei Dati (Data Monitoring Committee o DMC) ha concluso che le dosi alte di sildenafil utilizzate in questo studio clinico erano associate a un effetto dannoso per la sopravvivenza, rispetto ai dosaggi bassi. Il DMC ha inoltre manifestato preoccupazione sul potenziale rapporto dose-risposta tra l'aumento della dose e la mortalità. Il DMC ha quindi raccomandato di ridurre i dosaggi nei pazienti dello studio in trattamento con le dosi alte.

Sulla base delle informazioni disponibili, si conferma che Revatio è un medicinale sicuro ed efficace per il trattamento della PAH nei pazienti pediatrici, quando usato in accordo con le dosi prescritte nell'RCP.

Se ai suoi pazienti sono state prescritte dosi più elevate di quelle raccomandate nell'RCP, il dosaggio deve essere scalato fino alla dose raccomandata sotto riportata, in modo opportuno e in base al suo giudizio medico sulle condizioni del paziente. Le dosi di Revatio raccomandate per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (PAH) nei pazienti pediatrici non sono cambiate.

La posologia per i pazienti pediatrici riportate nell'RCP di Revatio è la seguente:

Per i pazienti pediatrici di età compresa tra 1 e 17 anni, la dose raccomandata nei pazienti ≤ 20 kg è 10 mg (1 ml di sospensione ricostituita) tre volte al giorno, e per i pazienti > 20 kg è 20 mg (2 ml di sospensione ricostituita o una compressa) tre volte al giorno.

Riferimenti agli studi clinici:

1. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00159913?term=A1481131&rank=2>
2. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00159874?term=a1481156&rank=1>

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti i medici e ai farmacisti l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego.

La presente Nota Informativa Importante viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (www.agenziafarmaco.it) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.