

REVATIO® (sildénafil)

INFORMATION IMPORTANTE DE PHARMACOVIGILANCE

REVATIO® 20 mg, comprimé pelliculé

Communication sur l'augmentation du taux de mortalité lors de l'utilisation en pédiatrie de REVATIO® (sildénafil) à des doses supérieures aux doses recommandées dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)

Paris, le 25 octobre 2011

Cher Confrère,

En accord avec l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), Pfizer souhaite vous informer d'une nouvelle information importante de pharmacovigilance concernant l'utilisation de REVATIO® 20 mg (sildénafil), comprimé pelliculé, en pédiatrie dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP).

Résumé

- Dans une étude clinique menée chez des patients âgés de 1 à 17 ans traités par REVATIO® pour une HTAP à des doses comprises entre 10 et 80 mg trois fois par jour, un taux de mortalité plus élevé a été observé dans les groupes de patients recevant des doses élevées de sildénafil comparativement aux groupes de patients recevant des doses plus faibles.
- **Par conséquent, il est rappelé aux prescripteurs de REVATIO® de ne pas prescrire des doses supérieures à celles recommandées dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP).**
- **Si l'un de vos patients est actuellement traité à une dose supérieure à celles recommandées, elle devra être diminuée afin d'être en adéquation avec les doses préconisées. Il vous appartient de déterminer le moment opportun pour envisager cette diminution de la posologie en fonction de l'état clinique de votre patient.**
- La dose recommandée dans le RCP est de 10 mg trois fois par jour chez les patients de poids corporel ≤ 20 kg, et de 20 mg trois fois par jour chez les patients de poids corporel > 20 kg.
- Le RCP de REVATIO® a été mis à jour afin de préciser ces nouvelles recommandations dans le cadre de l'utilisation en pédiatrie.

Informations complémentaires sur les données de sécurité

Les patients âgés de 1 à 17 ans présentant une HTAP, déjà inclus dans l'étude contrôlée de 16 semaines *versus* placebo (Etude A1481131) [1] pouvaient participer à l'étude d'extension randomisée de suivi à long terme (Etude A1481156) [2]. Une phase d'administration initiale de sildénafil en aveugle était poursuivie par une phase d'administration en ouvert (dose comprise entre 10 et 80 mg de sildénafil selon les groupes). Les doses étaient déterminées en fonction du poids corporel des patients et des ajustements de doses étaient autorisés tout au long de cette étude de suivi à long terme.

Les doses administrées trois fois par jour dans les études pivot et d'extension sont présentées dans le tableau ci-dessous :

Poids corporel	Dose faible	Dose moyenne	Dose élevée
≥ 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*

* Correspond à une dose supérieure à la dose approuvée dans le RCP.

Parmi les patients inclus qui ont été suivis pendant 3 ans et pour certains jusqu'à 7 ans, un taux de décès plus important a été observé dans le groupe sildénafil à doses élevées. L'incidence des décès dans les groupes sildénafil à doses élevées, moyennes et faibles était respectivement de 20 % (20 sur 100), 14 % (10 sur 74) et 9 % (5 sur 55).

Le Comité de suivi de l'étude (DMC) a conclu que, dans cette étude clinique, les doses élevées de sildénafil étaient associées à une augmentation du taux de décès comparativement aux doses faibles. Le DMC a également suggéré qu'il pouvait exister une relation dose – effet entre l'augmentation de la dose et la mortalité. En conséquence, le DMC a recommandé que les patients inclus dans l'étude et traités aux doses élevées reçoivent des doses plus faibles.

Sur la base des informations disponibles, la sécurité et l'efficacité de Revatio® demeurent favorables dans le traitement de l'HTAP en pédiatrie, lorsque le traitement est administré selon les doses recommandées dans le RCP.

Si l'un de vos patients est actuellement traité à une dose supérieure à celles recommandées, elle devra être diminuée afin d'être en adéquation avec les doses préconisées dans le RCP. Il vous appartient de déterminer le moment opportun pour envisager cette diminution de la posologie en fonction de l'état clinique de votre patient. Les doses recommandées de REVATIO® en pédiatrie dans le traitement de l'HTAP restent inchangées et sont les suivantes :

- . poids corporel ≤ 20 kg : 10 mg trois fois par jour
- . poids corporel > 20 kg : 20 mg trois fois par jour.

Pour plus d'informations, vous pouvez vous référer au RCP ci-joint, tel qu'approuvé par les autorités de santé européennes. Les modifications apportées récemment concernant l'augmentation du taux de mortalité lors de l'utilisation en pédiatrie de REVATIO® à des doses supérieures aux doses recommandées dans le traitement de l'HTAP sont apparentes.

Notifications d'effets indésirables

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site de l'Afssaps : www.afssaps.fr, ou dans les premières pages du dictionnaire VIDAL).

Information concernant cette communication

Pour toute question concernant cette communication, vous pouvez contacter notre département d'Information Scientifique et Médicale au 01.58.07.34.40.

Nous vous prions d'agréer, Cher Confrère, l'expression de nos salutations distinguées.

Dr Cécile Rey-Coquais
Directeur Médical Pfizer France

Références

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

PJ : RCP avec les modifications apparentes.