



Informe 5/2012. CM-AEP

18 de septiembre de 2012

INFORME DEL COMITÉ DE MEDICAMENTOS DE LA AEP SOBRE LAS CONDICIONES DE USO AUTORIZADAS DE SILDENAFILO (REVATIO®) EN NIÑOS

Autores: Lourdes Cabrera García, Cristina Calvo Rey, María José Mellado Peña Juan Bravo Acuña, Cecilia Martínez Fernández-Llamazares, Antonio Medina Claros, Roi Piñeiro Pérez, M^a Jesús del Cerro Marín*.

CM-AEP, * Grupo de Trabajo sobre Hipertensión Pulmonar de la Sociedad Española de Cardiología Pediátrica.

Resumen y antecedente de la situación:

En la Unión Europea sildenafil (Revatio®) está autorizado para el *tratamiento de pacientes pediátricos de 1 a 17 años con hipertensión arterial pulmonar (HAP)*. Esta indicación fue aprobada en mayo de 2011, en base a los datos de un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, con distintas dosis y controlado con placebo, durante 16 semanas, realizado en 234 pacientes. En el citado estudio se demostró la eficacia de sildenafil en términos de mejora de la capacidad de ejercicio o de hemodinámica pulmonar en la hipertensión pulmonar primaria e hipertensión pulmonar asociada a enfermedad cardíaca congénita.

En abril del año 2012, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) revisó los datos del estudio de extensión a largo plazo en el que fueron incluidos un total de 220 pacientes que habían participado en el estudio mencionado y que completaron las 16 semanas de tratamiento. Se notificaron un total de 35 muertes, tanto durante el tratamiento como durante el seguimiento de supervivencia, 7 años tras el inicio del estudio. La incidencia de muertes en los grupos de dosis alta, media y baja fueron de 20% (20 de 100), 14% (10 de 74) y 9% (5 de 55) respectivamente. Aunque ninguna de las muertes fue considerada, por los investigadores como relacionada con el tratamiento, el Comité de Control de los Datos del estudio recomendó una reducción de la dosis en los pacientes que recibían

dosis más altas. En base a estos datos el CHMP concluyó que *a las dosis recomendadas el beneficio de Revatio® en la población pediátrica supera a los riesgos*; incorporando la siguiente advertencia en la ficha técnica autorizada del Revatio® *“En el estudio pediátrico de extensión a largo plazo se observó un aumento de mortalidad en los pacientes que recibieron dosis superiores a las recomendadas. Por tanto, no deben utilizarse dosis superiores a las recomendadas en pacientes pediátricos con HAP”*.

Con fecha 30 de agosto, la FDA ha publicado una nota informativa donde desaconseja el uso de sildenafil en la población pediátrica (1-17 años). Debe tenerse en cuenta que en Estados Unidos el medicamento no se encontraba autorizado para su uso en niños y se utilizaba en condiciones off-label.

La recomendación de la FDA de no usar sildenafil en niños con hipertensión arterial pulmonar se ha establecido en base a los datos del mismo estudio de extensión antes citado y que ya había sido evaluado en abril de 2012 por las autoridades europeas con la conclusión antes mencionada de evitar las dosis elevadas.

Posicionamiento del Comité de Medicamentos de la AEP (CM-AEP):

- La red de Agencias Europeas de Medicamentos, incluida la española, avalan que el perfil beneficio-riesgo de sildenafil en el *tratamiento de los niños (1-17 años) con hipertensión arterial pulmonar* es positivo a las dosis recomendadas.
- De acuerdo a la ficha técnica autorizada de Revatio®, las dosis recomendadas en la población pediátrica entre 1 y 17 años son de **10 mg tres veces al día para pacientes < de 20 kg y 20 mg tres veces al día para pacientes > de 20 kg** (1 ml o medio comprimido y 2 ml o un comprimido respectivamente de la suspensión preparada).
- El CM-AEP ante la posible incertidumbre que puede surgir entre los pediatras por las distintas recomendaciones en la Unión Europea y Estados Unidos, aclara que el tratamiento con sildenafil en pacientes pediátricos de 1-17 años con hipertensión arterial pulmonar continua siendo una estrategia terapéutica aprobada en España. Sin embargo es imprescindible ajustarse de forma estricta a las dosis recomendadas.
- El uso de dosis superiores a las recomendadas constituiría un uso "off-label", y se recomienda la firma de un consentimiento escrito por parte de los padres o tutores, así como la estrecha monitorización de posibles efectos adversos y la notificación de los mismos, en caso de que los hubiera.

Actitud Institucional del Comité de Medicamentos de la AEP ante esta situación:

El Comité de Medicamentos ha consultado con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para la elaboración de esta nota y le ha comunicado su intención de hacerla pública con objeto de aclarar las posibles dudas que puedan suscitarse entre los pediatras.

BIBLIOGRAFÍA:

Revatio-H-C-638-II-28: EPAR-Assessment Report Variation. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000638/WC500107804.pdf ; acceso el 3-09-2012

Revatio: Ficha Técnica Autorizada. Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000638/WC500055840.pdf ; acceso el 3-09-2012

Revatio: Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Disponible en <http://www.ema.europa.eu>; acceso el 3-09-2012

FDA Drug Safety Communication: FDA recommends against use of Revatio in children with pulmonary hipertensión. Disponible en <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/>; acceso el 3-09-2012

Label and Approval History of Revatio. FDA Application N°: (NDA) 021845. Drugs@FDA, FDA approved drug products. Disponible en www.fda.gov; acceso el 3-09-2012