



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/85250/2015
EMA/H/C/000401

EPAR-samenvatting voor het publiek

Tracleer

bosentan

Dit document is een samenvatting van het Europees openbaar beoordelingsrapport (EPAR) voor Tracleer. Het geeft uitleg over de aanpak van het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) bij de beoordeling van het geneesmiddel, een proces dat tot doel heeft een positief advies voor vergunningverlening en aanbevelingen voor de gebruiksvoorwaarden van Tracleer vast te stellen.

Wat is Tracleer?

Tracleer is een geneesmiddel dat de werkzame stof bosentan bevat. Het is verkrijgbaar in de vorm van filmomhulde tabletten (62,5 mg; 125 mg) en dispergeerbare tabletten (32 mg).

Wanneer wordt Tracleer voorgeschreven?

Tracleer wordt voorgeschreven voor de behandeling van patiënten met pulmonale arteriële hypertensie (PAH) klasse III, om de inspanningscapaciteit (het vermogen om lichamelijke activiteit uit te oefenen) te verbeteren en de klachten te verminderen. PAH is abnormaal hoge bloeddruk in de longarteriën. De 'klasse' geeft de ernst van de ziekte aan: bij 'klasse III' is er sprake van een aanzienlijke beperking van de fysieke activiteit. De PAH kan:

- primair zijn (zonder vastgestelde oorzaak of erfelijk);
- het gevolg zijn van sclerodermie (ook systemische sclerose genoemd, een aandoening waarbij sprake is van abnormale groei van het bindweefsel dat de huid en andere organen ondersteunt);
- worden veroorzaakt door congenitale (aangeboren) hartafwijkingen met shunts (abnormale doorgangen) die leiden tot een afwijkende bloedstroom door het hart en de longen.

Ook bij patiënten met PAH klasse II zijn verbeteringen geconstateerd. Bij 'klasse II' is er sprake van een lichte beperking van de fysieke activiteit.



Tracleer kan ook worden gebruikt bij volwassenen met systemische sclerose bij wie de door de aandoening veroorzaakte slechte bloedcirculatie geleid heeft tot de ontwikkeling van 'digitale ulcera' (zweren aan vingers en tenen). Met Tracleer wordt beoogd het aantal nieuwe ulcera terug te dringen.

Dit geneesmiddel is uitsluitend op doktersvoorschrift verkrijgbaar.

Hoe wordt Tracleer gebruikt?

De behandeling met Tracleer mag alleen worden ingeleid en gecontroleerd door een arts die ervaring heeft met de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie of systemische sclerose.

De tabletten moeten 's ochtends en 's avonds worden ingenomen. Bij volwassenen is de aanvangsdosis 62,5 mg tweemaal daags gedurende vier weken; daarna wordt de dosis verhoogd tot de onderhoudsdosis van 125 mg tweemaal daags. Bij kinderen van één jaar en ouder die aan PAH lijden, is de aanbevolen aanvangs- en onderhoudsdosis 2 mg per kilogram lichaamsgewicht tweemaal daags.

De patiënten moeten de filmomhulde tabletten met wat water doorslikken. De dispergeerbare tabletten zijn bedoeld voor gebruik bij patiënten die de filmomhulde tabletten niet kunnen innemen. Ze moeten vóór inname worden opgelost in een lepel met water. De dispergeerbare tabletten hebben breuklijnen, zodat ze in vieren kunnen worden gedeeld. Ieder deel bevat 8 mg bosentan. Zie de bijsluiter voor alle bijzonderheden.

De behandelend arts moet de respons van de patiënt op Tracleer en de noodzaak van verdere behandeling evalueren na acht weken bij patiënten met PAH wier toestand zich niet verbeterd heeft, en op regelmatige basis bij patiënten met systemische sclerose en aanhoudende digitale ulcera. Als de arts besluit om de behandeling met Tracleer stop te zetten, moet de dosis langzaam worden afgebouwd.

Patiënten die met Tracleer worden behandeld, moeten een speciale patiëntenkaart krijgen met alle veiligheidsinformatie over het geneesmiddel.

Hoe werkt Tracleer?

Bosentan, de werkzame stof van Tracleer, remt het natuurlijk voorkomende hormoon endotheline-1 (ET-1), dat vernauwing van de bloedvaten bewerkstelligt. Tracleer doet de bloedvaten dus uitzetten.

PAH is een invaliderende aandoening waarbij sprake is van ernstige vernauwing van de bloedvaten van de longen. De aandoening veroorzaakt hoge bloeddruk in de vaten die bloed van de rechterzijde van het hart naar de longen brengen. Daardoor vermindert de hoeveelheid zuurstof die in de longen in het bloed kan worden opgenomen, wat fysieke activiteit moeilijker maakt. Wanneer deze bloedvaten worden verwijd, daalt de bloeddruk en verminderen de symptomen.

Bij patiënten met systemische sclerose en aanhoudende digitale ulcera verbetert bosentan de bloedcirculatie in de vingers en tenen en helpt het zo de ontwikkeling van nieuwe digitale ulcera te voorkomen.

Hoe is Tracleer onderzocht?

Filmomhulde Tracleer-tabletten zijn voor de indicatie pulmonale arteriële hypertensie in vier hoofdstudies onderzocht: twee studies onder in totaal 245 volwassenen met PAH klasse III of IV die hetzij primair was of werd veroorzaakt door sclerodermie, één studie onder 54 volwassenen met PAH klasse III die samenhang met aangeboren hartafwijkingen, en één studie onder 185 patiënten met PAH klasse II. In de studies werd de werking van Tracleer vergeleken met die van een placebo (een

schijnbehandeling), na toevoeging ervan aan de bestaande behandeling van de patiënt. De belangrijkste graadmeter voor de werkzaamheid was de afstand die de patiënten in zes minuten konden lopen (een manier om de inspanningscapaciteit te meten), maar in de studie onder patiënten met PAH klasse II werd ook gekeken naar de verandering in de vaatweerstand van de bloedvaten van de longen (een marker die aangeeft hoe nauw de bloedvaten zijn). Met de filmomhulde tabletten werd ook een studie uitgevoerd bij 19 kinderen tussen 3 en 15 jaar oud. In twee aanvullende studies werd het effect van dispergeerbare Tracleer-tabletten bij kinderen onderzocht: in de eerste studie ging het om 36 kinderen met PAH in de leeftijd van twee tot tien jaar, in de tweede studie om 64 kinderen met PAH in de leeftijd van drie maanden tot elf jaar.

Wat systemische sclerose met digitale ulcera betreft, werd Tracleer in twee studies vergeleken met een placebo bij in totaal 312 volwassen patiënten. De belangrijkste graadmeter voor de werkzaamheid was gebaseerd op het aantal nieuwe digitale ulcera dat tijdens de studies ontstond. In een van de studies (190 patiënten) werd eveneens gekeken naar het effect van Tracleer op het genezingsproces, door per patiënt de tijd te meten die nodig was voor de volledige genezing van een bepaalde digitale ulcus (zweer).

Welke voordelen bleek Tracleer tijdens de studies te hebben?

Bij PAH klasse III of IV die primair was of veroorzaakt door scleroderma, bleek uit de twee studies dat patiënten die met Tracleer behandeld waren, na 16 weken verder konden lopen (44 meter verder in de grootste studie) dan de patiënten die de placebo toegediend hadden gekregen. Er waren echter te weinig patiënten met PAH klasse IV om het gebruik van het geneesmiddel in deze groep te onderbouwen. Vergelijkbare resultaten werden waargenomen in de patiënten met aangeboren hartafwijkingen.

Bij patiënten met PAH klasse II zorgde Tracleer na zes maanden behandeling voor een afname van de weerstand van de bloedvaten met 23% ten opzichte van de placebo. De afstand die de patiënten in zes minuten konden afleggen was echter in beide groepen vergelijkbaar.

In de studie bij de kinderen die de filmomhulde tabletten innamen, werden ook verbeteringen waargenomen. In de studies met de dispergeerbare tabletten lagen de concentraties bosentan lager dan wat op grond van de resultaten van andere studies was verwacht, en ze konden niet worden verhoogd met een hogere dosis Tracleer. De PAH leek evenwel bij bijna alle kinderen stabiel te blijven tijdens de 12 of 24 weken durende behandeling.

Bij systemische sclerose met digitale ulcera bleek Tracleer werkzamer dan de placebo in die zin dat het ontstaan van nieuwe digitale ulcera teruggedrongen werd. In de eerste studie ontwikkelden patiënten die Tracleer innamen gemiddeld 1,4 nieuwe digitale ulcera na 16 weken, ten opzichte van 2,7 nieuwe ulcera bij patiënten die de placebo kregen. Vergelijkbare resultaten werden na 24 weken verkregen in de tweede studie, maar Tracleer had geen enkel effect op de genezing van digitale ulcera.

Welke risico's houdt het gebruik van Tracleer in?

De meest voorkomende bijwerkingen van Tracleer (waargenomen bij minstens 1 op de 10 patiënten) zijn hoofdpijn, oedeem (zwellen) of vochtretentie (vasthouden van vocht), anemie (laag gehalte aan hemoglobine, het eiwit in de rode bloedcellen dat zuurstof door het lichaam transporteert) en abnormale resultaten van leverfunctietests. Gezien het risico van levercomplicaties zal de arts voorafgaand aan de behandeling met Tracleer en vervolgens elke maand gedurende de behandeling de leverenzymspiegels meten. Zie de bijsluiters voor het volledige overzicht van alle gerapporteerde bijwerkingen van Tracleer.

De werkzaamheid van sommige middelen (zoals de anticonceptiepil) kan door gelijktijdige inname van Tracleer worden beïnvloed. Zie de bijsluiter voor alle bijzonderheden.

Tracleer mag niet worden gebruikt bij patiënten die bepaalde leverfunctiestoornissen hebben, die zwanger zijn of zwanger kunnen worden doordat zij geen betrouwbare anticonceptiemethode gebruiken, of die ciclosporine A gebruiken (een geneesmiddel dat het immuunsysteem beïnvloedt). Zie de bijsluiter voor het volledige overzicht van de beperkende voorwaarden.

Waarom is Tracleer goedgekeurd?

Het CHMP heeft geconcludeerd dat de voordelen van Tracleer groter zijn dan de risico's en heeft geadviseerd een vergunning te verlenen voor het in de handel brengen van dit middel.

Welke maatregelen worden er genomen om een veilig en doeltreffend gebruik van Tracleer te waarborgen?

Om een zo veilig mogelijk gebruik van Tracleer te waarborgen, is een risicobeheerplan opgesteld. Op basis van dit plan is in de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter van Tracleer veiligheidsinformatie opgenomen, onder andere over de gepaste voorzorgsmaatregelen die professionele zorgverleners en patiënten moeten nemen.

De firma die Tracleer vervaardigt, zal bovendien in elke lidstaat een voorlichtingspakket voor voorschrijvende artsen en een informatieboekje voor patiënten verstrekken, waarin de veiligheid van Tracleer (met name de effecten op de lever en bij zwangerschap) en de wisselwerking ervan met andere geneesmiddelen worden toegelicht. Tevens zal de firma in elke lidstaat zorgvuldig toezicht houden op de verspreiding van het geneesmiddel en informatie verzamelen over het gebruik ervan bij patiënten met systemische sclerose en aanhoudende digitale ulcera. Er zal ook een studie onder kinderen met PAH worden uitgevoerd om gegevens over de veiligheid op lange termijn bij deze patiëntenpopulatie te verzamelen.

Overige informatie over Tracleer

De Europese Commissie heeft op 15 mei 2002 een in de hele Europese Unie geldige vergunning voor het in de handel brengen verleend.

Het volledige EPAR voor Tracleer is te vinden op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European public assessment reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20public%20assessment%20reports). Lees de bijsluiter (ook onderdeel van het EPAR) of neem contact op met uw arts of apotheker voor meer informatie over de behandeling met Tracleer.

De samenvatting van het advies van het Comité voor weesgeneesmiddelen over Tracleer is te vinden op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/Rare disease designation](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/Rare%20disease%20designation) (PAH) en [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/Rare disease designation](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/Rare%20disease%20designation) (systemische sclerose).

Deze samenvatting is voor het laatst bijgewerkt in 01-2015.