



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/85235/2015
EMA/H/C/000401

Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit

Tracleer

Bosentan

Dies ist eine Zusammenfassung des Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichts (EPAR) für Tracleer. Hierin wird erläutert, wie der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) das Arzneimittel beurteilt hat, um zu seinem befürwortenden Gutachten zur Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen und seinen Empfehlungen zu den Anwendungsbedingungen für Tracleer zu gelangen.

Was ist Tracleer?

Tracleer ist ein Arzneimittel, das den Wirkstoff Bosentan enthält. Es ist als Filmtabletten (62,5 mg; 125 mg) und als lösliche Tabletten (32 mg) erhältlich.

Wofür wird Tracleer angewendet?

Tracleer wird zur Behandlung von Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie (PAH) in der funktionellen Klasse III zur Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit (Fähigkeit zur Ausübung körperlicher Aktivitäten) und der Symptomatik angewendet. Bei PAH handelt es sich um einen abnormal hohen Blutdruck in den Lungenarterien. Die „Klasse“ bezieht sich auf den Schweregrad der Erkrankung: „Klasse III“ bedeutet eine deutliche Einschränkung der körperlichen Aktivität. PAH kann

- primär sein (unbekannter oder erblicher Ursache);
- als Folge von Sklerodermie (auch systemische Sklerose genannt, einer Krankheit mit abnormem Wachstum von Bindegewebe, das die Haut und andere Organe stützt) auftreten;
- durch kongenitale (angeborene) Herzfehler mit Shunts (abnormen Durchgängen) auftreten, die den abnormen Fluss von Blut durch Herz und Lunge verursachen.

Gewisse Verbesserungen zeigten sich auch bei Patienten mit PAH der Klasse II. „Klasse II“ bedeutet eine leichte Einschränkung der körperlichen Aktivität.

Tracleer kann auch bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose angewendet werden, bei denen eine durch die Krankheit hervorgerufene schlechte Blutzirkulation zur Bildung von digitalen Ulzerationen



(wunden Stellen an Fingern und Zehen) geführt hat. Tracleer soll die Bildung neuer digitaler Ulzerationen reduzieren.

Das Arzneimittel ist nur auf ärztliche Verschreibung erhältlich.

Wie wird Tracleer angewendet?

Die Behandlung mit Tracleer sollte nur von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung mit der Behandlung von PAH bzw. systemischer Sklerose hat.

Tracleer wird morgens und abends eingenommen. Bei Erwachsenen sollte mit einer Dosis von zweimal täglich 62,5 mg über vier Wochen begonnen und dann mit einer Erhaltungsdosis von zweimal täglich 125 mg fortgesetzt werden. Bei Kindern mit PAH im Alter ab einem Jahr beträgt die empfohlene Anfangs- und Erhaltungsdosis zweimal täglich 2 mg pro Kilogramm Körpergewicht.

Patienten sollten die Filmtabletten mit Wasser einnehmen. Die löslichen Tabletten sind ausschließlich zur Anwendung bei Patienten bestimmt, die die Filmtabletten nicht einnehmen können. Sie sind vor der Einnahme in einer kleinen Menge Wasser auf einem Löffel aufzulösen. Die löslichen Tabletten haben Einkerbungen, um sie in Viertel zu brechen, die jeweils 8 mg Bosentan enthalten. Nähere Informationen sind der Packungsbeilage zu entnehmen.

Der Arzt sollte das Ansprechen des Patienten auf Tracleer beurteilen und die Notwendigkeit einer weiteren Behandlung bei Patienten mit PAH, deren Zustand sich nicht gebessert hat, nach acht Wochen sowie bei Patienten mit systemischer Sklerose und digitalen Ulzerationen regelmäßig überprüfen. Wenn der Arzt beschließt, dass Tracleer abgesetzt werden muss, sollte die Dosis schrittweise reduziert werden.

Patienten, die mit Tracleer behandelt werden, sollte eine spezielle Erinnerungskarte ausgehändigt werden, in der die Sicherheitsinformationen zu diesem Arzneimittel aufgeführt sind.

Wie wirkt Tracleer?

Der Wirkstoff in Tracleer, Bosentan, blockiert das natürlich vorkommende Hormon Endothelin-1 (ET-1), das eine Verengung der Blutgefäße bewirkt. Somit sorgt Tracleer für eine Erweiterung der Blutgefäße.

PAH ist eine entkräftende Krankheit mit schwerer Verengung der Blutgefäße in der Lunge, wodurch es zu einem erhöhten Blutdruck in den Gefäßen kommt, die das Blut der rechten Herzseite zur Lunge transportieren. Dieser Druck verringert die Sauerstoffmenge, die in der Lunge ins Blut gelangen kann, wodurch körperliche Aktivität erschwert wird. Durch die Erweiterung der Blutgefäße wird der Blutdruck gesenkt und die Krankheitssymptome bessern sich.

Bei Patienten mit systemischer Sklerose und digitalen Ulzerationen verbessert Bosentan die Blutzirkulation in den Fingern und Zehen und verhindert so die Bildung neuer digitaler Ulzerationen.

Wie wurde Tracleer untersucht?

Bei PAH wurden vier Hauptstudien mit Tracleer-Filmtabletten durchgeführt: Bei zwei Studien wurden insgesamt 245 erwachsene Patienten mit PAH der Klasse III oder IV untersucht, die entweder primär oder durch Sklerodermie hervorgerufen war, eine Studie umfasste 54 erwachsene Patienten mit PAH der Klasse III, die von angeborenen Herzfehlern herrührte, und eine weitere Studie umfasste 185 Patienten mit PAH der Klasse II. In den Studien wurde Tracleer mit Placebo (einer Scheinbehandlung) bei Gabe zusätzlich zur Standardbehandlung verglichen. Hauptindikator für die Wirksamkeit war, wie weit die Patienten in sechs Minuten gehen konnten (eine Art der Messung der

körperlichen Belastbarkeit). In der Studie bei PAH der Klasse II wurde auch untersucht, wie sich der Blutflusswiderstand in den Blutgefäßen der Lunge verändert (ein Maßstab dafür, wie eng die Blutgefäße sind). Es wurde ferner eine Studie mit den Filmtabletten bei 19 Kindern im Alter von drei bis 15 Jahren durchgeführt. In zwei weiteren Studien wurden die Wirkungen der löslichen Tracleer-Tabletten bei Kindern untersucht: An der ersten Studie nahmen 36 Kinder mit PAH im Alter zwischen zwei und elf Jahren, an der zweiten Studie 64 Kinder mit PAH im Alter zwischen drei Monaten und elf Jahren teil.

Bei der systemischen Sklerose mit digitalen Ulzerationen wurden Tracleer-Filmtabletten in zwei Studien bei insgesamt 312 Erwachsenen mit Placebo verglichen. Hauptindikator für die Wirksamkeit war die Anzahl der während der Studien neu gebildeten digitalen Ulzerationen. Bei einer der Studien wurde auch die Wirkung von Tracleer auf den Heilungsprozess bei 190 Patienten untersucht, indem bei jedem Patienten die Zeit gemessen wurde, die eine ausgewählte digitale Ulzeration zur vollständigen Heilung benötigte.

Welchen Nutzen hat Tracleer in diesen Studien gezeigt?

Bei der primären bzw. durch Sklerodermie hervorgerufenen PAH der Klasse III oder IV zeigten die beiden Studien, dass mit Tracleer behandelte Patienten nach 16 Wochen weiter gehen konnten (44 m weiter in der größeren Studie) als die mit Placebo behandelten Patienten; es gab jedoch zu wenige Patienten mit PAH der Klasse IV, um die Anwendung des Arzneimittels in dieser Gruppe zu stützen. Ähnliche Ergebnisse waren bei Patienten mit angeborenem Herzfehler zu beobachten.

Bei Patienten mit PAH der Klasse II bewirkte Tracleer nach sechs Monaten Behandlung eine Verringerung des Widerstands der Blutgefäße um 23 % im Vergleich zu Placebo; die Entfernung, die die Patienten in sechs Minuten gehen konnten, war jedoch in beiden Gruppen ähnlich.

Verbesserungen waren auch in der Studie mit Kindern zu verzeichnen, die die Filmtabletten einnahmen. In der Studie mit den löslichen Tabletten waren die Bosentanspiegel niedriger, als aufgrund der Ergebnisse der anderen Studien zu erwarten stand, und konnten auch durch eine höhere Tracleer-Dosis nicht angehoben werden. Die PAH schien jedoch bei nahezu allen Kindern über die zwölf oder 24 Behandlungswochen hinweg stabil zu bleiben.

Bei systemischer Sklerose mit digitalen Ulzerationen war Tracleer bei der Verringerung der Bildung neuer digitaler Ulzerationen wirksamer als Placebo. In der ersten Studie entwickelten Patienten, die Tracleer einnahmen, nach 16 Wochen durchschnittlich 1,4 neue digitale Ulzerationen, verglichen mit 2,7 neuen digitalen Ulzerationen in der Placebogruppe. Ähnliche Ergebnisse waren in der zweiten Studie nach 24 Wochen zu verzeichnen, wobei Tracleer keine Auswirkung auf die Heilung von digitalen Ulzerationen hatte.

Welches Risiko ist mit Tracleer verbunden?

Sehr häufige Nebenwirkungen von Tracleer (beobachtet bei mehr als 1 von 10 Patienten) sind Kopfschmerzen, Ödeme (Schwellung) oder Flüssigkeitsansammlungen, Anämie (niedrige Werte von Hämoglobin, des Proteins in roten Blutkörperchen, das Sauerstoff im Körper transportiert) und abnormale Ergebnisse bei Tests zur Untersuchung der Leber. Wegen des Risikos von Leberproblemen sind vom Arzt vor der Behandlung die Leberenzymwerte zu messen und während der Behandlung mit Tracleer jeden Monat zu überprüfen. Die vollständige Auflistung der im Zusammenhang mit Tracleer berichteten Nebenwirkungen ist der Packungsbeilage zu entnehmen.

Die Wirksamkeit einiger Arzneimittel (beispielsweise der Pille zur Empfängnisverhütung) kann bei gleichzeitiger Einnahme von Tracleer beeinträchtigt werden. Nähere Informationen sind der Packungsbeilage zu entnehmen.

Tracleer darf nicht bei Patienten angewendet werden, die bestimmte Leberprobleme haben, die schwanger sind bzw. werden könnten, da sie keine verlässlichen Verhütungsmittel verwenden, oder die Ciclosporin A (ein auf das Immunsystem wirkendes Arzneimittel) einnehmen. Die vollständige Auflistung der Einschränkungen ist der Packungsbeilage zu entnehmen.

Warum wurde Tracleer zugelassen?

Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass der Nutzen von Tracleer gegenüber den Risiken überwiegt, und empfahl, die Genehmigung für das Inverkehrbringen zu erteilen.

Welche Maßnahmen werden zur Gewährleistung der sicheren und wirksamen Anwendung von Tracleer ergriffen?

Es wurde ein Risikomanagementplan entwickelt, um sicherzustellen, dass Tracleer so sicher wie möglich angewendet wird. Auf der Grundlage dieses Plans wurden Sicherheitsinformationen in die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und die Packungsbeilage für Tracleer aufgenommen, einschließlich geeigneter Vorsichtsmaßnahmen für Angehörige der Heilberufe und Patienten.

Der Hersteller von Tracleer wird außerdem in jedem Mitgliedstaat Aufklärungsmaterial für Ärzte sowie eine Informationsbroschüre für Patienten herausgeben, in denen die sichere Anwendung (insbesondere die Auswirkungen auf die Leber und während einer Schwangerschaft) sowie die Wechselwirkungen des Arzneimittels beschrieben werden. Er wird ferner den Vertrieb des Arzneimittels in jedem Mitgliedstaat sorgfältig kontrollieren und Informationen über die Anwendung bei Patienten mit systemischer Sklerose und digitalen Ulzerationen sammeln. Darüber hinaus wird eine Studie bei Kindern mit PAH durchgeführt, um weitere Daten zur Langzeitsicherheit bei dieser Patientengruppe zu erheben.

Weitere Informationen über Tracleer

Am 15. Mai 2002 erteilte die Europäische Kommission eine Genehmigung für das Inverkehrbringen von Tracleer in der gesamten Europäischen Union.

Den vollständigen Wortlaut des EPAR für Tracleer finden Sie auf der Website der Agentur: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European public assessment reports](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/European%20public%20assessment%20reports). Wenn Sie weitere Informationen zur Behandlung mit Tracleer benötigen, lesen Sie bitte die Packungsbeilage (ebenfalls Teil des EPAR) oder wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

Die Zusammenfassungen der Gutachten des Ausschusses für Arzneimittel für seltene Leiden zu Tracleer finden Sie auf der Website der Agentur: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/Rare disease designation](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/Rare%20disease%20designation) (PAH) und [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/Rare disease designation](http://ema.europa.eu/Find%20medicine/Human%20medicines/Rare%20disease%20designation) (systemische Sklerose).

Diese Zusammenfassung wurde zuletzt im 01-2015 aktualisiert.