



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/85240/2015  
EMA/H/C/000401

## Résumé EPAR à l'intention du public

---

# Tracleer

## bosentan

Le présent document est un résumé du rapport européen public d'évaluation (EPAR) relatif à Tracleer. Il explique de quelle manière l'évaluation du médicament à laquelle le comité des médicaments à usage humain (CHMP) a procédé l'a conduit à rendre un avis favorable à l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché et à établir ses recommandations relatives aux conditions d'utilisation de Tracleer.

### Qu'est-ce que Tracleer?

Tracleer est un médicament qui contient le principe actif bosentan. Il est disponible sous la forme de comprimés pelliculés (62,5 mg; 125 mg) et de comprimés dispersibles (32 mg).

### Dans quel cas Tracleer est-il utilisé?

Tracleer est utilisé pour le traitement de patients souffrant d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) de classe III afin d'améliorer leur capacité d'effort (l'aptitude à exercer une activité physique) et d'atténuer leurs symptômes. L'HTAP est une pression sanguine anormalement élevée dans les artères des poumons. La «classe» reflète la gravité de la maladie: la «classe III» implique une limitation prononcée de l'activité physique. L'HTAP peut être:

- primitive (non liée à une cause identifiée ou héréditaire);
- induite par une sclérodermie (également appelée sclérodermie systémique, une maladie qui se caractérise par une croissance anormale du tissu conjonctif qui soutient la peau et les autres organes);
- induite par des déficiences cardiaques congénitales (innées) avec shunt (passages anormaux) provoquant le flux anormal du sang à travers le cœur et les poumons.

Certaines améliorations ont également été constatées chez des patients souffrant d'une HTAP de classe II. La «classe II» implique une limitation légère de l'activité physique.



Tracleer peut également être utilisé chez des adultes présentant une sclérodémie systémique et pour lesquels une circulation sanguine insuffisante due à la maladie a conduit à l'apparition d'«ulcères digitaux» (plaies sur les doigts et les orteils). Tracleer vise à réduire la formation de nouveaux ulcères digitaux.

Le médicament n'est délivré que sur ordonnance.

## **Comment Tracleer est-il utilisé?**

Le traitement par Tracleer ne doit être instauré et surveillé que par un médecin expérimenté dans la prise en charge de l'HTAP ou de la sclérodémie systémique.

Tracleer doit être pris matin et soir. Chez les adultes, la dose de démarrage du traitement est de 62,5 mg, deux fois par jour, pendant quatre semaines, et sera ensuite portée à la dose habituelle de 125 mg, deux fois par jour. Chez les enfants souffrant d'HTAP et âgés d'au moins un an, la dose initiale et d'entretien recommandée est de 2 mg par kilogramme de poids corporel deux fois par jour.

Les patients doivent avaler les comprimés pelliculés avec de l'eau. Les comprimés dispersibles ne sont utilisés que chez les patients qui ne peuvent pas prendre de comprimés pelliculés. Ils doivent être dissous dans un peu d'eau sur une cuillère avant d'être absorbés. Les comprimés dispersibles ont des lignes de séparation qui leur permettent d'être divisés en quarts, chacun contenant 8 mg de bosentan. Pour plus de détails, voir la notice.

Le médecin doit évaluer la réponse du patient à Tracleer et reconsidérer la nécessité de poursuivre le traitement après huit semaines chez les patients souffrant d'HTAP et dont l'état de santé ne s'est pas amélioré, et régulièrement chez les patients souffrant de sclérodémie systémique et d'ulcères digitaux évolutifs. Si le médecin décide d'arrêter le traitement par Tracleer, la dose doit être réduite progressivement.

La carte spéciale de rappels résumant les informations de sécurité relatives au médicament doit être remise aux patients traités par Tracleer.

## **Comment Tracleer agit-il?**

Le principe actif de Tracleer, le bosentan, bloque une hormone d'origine naturelle, l'endothéline<sup>1</sup> (ET-1), qui induit un rétrécissement des vaisseaux sanguins. Tracleer provoque donc une expansion des vaisseaux sanguins.

L'HTAP est une maladie débilitante dans laquelle un rétrécissement grave des vaisseaux sanguins des poumons se produit. Elle génère une pression sanguine élevée dans les vaisseaux acheminant le sang de la partie droite du cœur vers les poumons. Cette pression diminue la quantité d'oxygène pouvant pénétrer dans le sang dans les poumons, ce qui rend l'activité physique plus difficile. Cette expansion des vaisseaux sanguins aide à abaisser la pression artérielle et à améliorer les symptômes.

Chez les patients présentant une sclérodémie systémique ou des ulcères digitaux évolutifs, le bosentan améliore la circulation du sang dans les doigts et les orteils, empêchant l'apparition de nouveaux ulcères digitaux.

## **Quelles études ont été menées sur Tracleer?**

S'agissant de l'HTAP, les comprimés pelliculés Tracleer ont fait l'objet de quatre études principales: deux études portant sur un total de 245 adultes souffrant d'HTAP de classe III ou IV, soit primitive, soit induite par une sclérodémie, une étude portant sur 54 adultes atteints d'HTAP de classe III

associée à des déficiences cardiaques congénitales et une étude portant sur 185 patients souffrant d'HTAP de classe II. Les études ont comparé Tracleer au placebo (traitement fictif), l'un comme l'autre administré conjointement à un traitement conventionnel. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité a été la distance parcourue à pied par les patients en six minutes (une manière de mesurer la tolérance à l'effort), mais l'étude sur l'HTAP de classe II a également permis d'examiner l'évolution de la résistance à la circulation du sang dans les poumons (une manière de calculer le rétrécissement des vaisseaux sanguins). Une étude a également été réalisée sur les comprimés pelliculés auprès de 19 enfants âgés de trois à 15 ans. Deux études supplémentaires ont porté sur les effets des comprimés dispersibles Tracleer chez les enfants: la première étude incluait 36 enfants atteints de HTAP et âgés de 2 à 11 ans, tandis que la seconde étude incluait 64 enfants atteints de HTAP et âgés de trois mois à 11 ans

S'agissant de la sclérodémie systémique accompagnée d'ulcères digitaux, deux études ont comparé les comprimés pelliculés Tracleer à un placebo chez au total 312 adultes. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité correspondait au nombre de nouveaux ulcères digitaux apparus au cours des études. L'une des études a également porté sur l'effet cicatrisant de Tracleer chez 190 patients en mesurant le temps de cicatrisation total pour un ulcère digital donné chez chaque patient.

### **Quel est le bénéfice démontré par Tracleer au cours des études?**

Dans les HTAP de classe III ou IV primitives ou induites par une sclérodémie, les deux études ont montré que les patients sous Tracleer ont été capables de parcourir à pied une distance supérieure à celle parcourue par ceux sous placebo après 16 semaines de traitement (44 mètres de plus dans la plus grande étude), mais trop peu de patients souffrant d'HTAP de classe IV ont toléré le médicament au sein de ce groupe. Des résultats similaires ont été observés chez les patients présentant des déficiences cardiaques congénitales.

Chez les patients souffrant d'HTAP de classe II, Tracleer a induit une diminution de la résistance des vaisseaux sanguins de 23 % par rapport au placebo, après six mois de traitement, mais la distance que les patients ont été capables de parcourir en six minutes a été identique dans les deux groupes.

Des améliorations ont également été constatées dans l'étude portant sur les enfants prenant des comprimés pelliculés. S'agissant des études portant sur les comprimés dispersibles, les niveaux de bosentan étaient inférieurs à ceux attendus des résultats d'autres études et ne pouvaient pas être augmentés en utilisant un dosage supérieur de Tracleer. Toutefois, l'HTAP semblait demeurer stable chez pratiquement tous les enfants durant les périodes de traitement de 12 ou 24 semaines.

S'agissant de la sclérodémie systémique accompagnée d'ulcères digitaux, Tracleer a permis de réduire de manière plus effective l'apparition de nouveaux ulcères digitaux par rapport à un placebo. Dans la première étude, les patients sous Tracleer présentaient en moyenne 1,4 nouvel ulcère digital après 16 semaines, contre 2,7 chez les patients sous placebo. Des résultats similaires ont été observés dans la deuxième étude après 24 semaines. Toutefois, Tracleer n'a eu aucun effet sur la cicatrisation des ulcères digitaux.

### **Quel est le risque associé à l'utilisation de Tracleer?**

Les effets indésirables les plus couramment observés sous Tracleer (chez plus d'un patient sur 10) sont les suivants: maux de tête, œdème (gonflement) ou rétention d'eau, anémie (faibles taux d'hémoglobine, la protéine présente dans les globules rouges qui transporte l'oxygène dans le corps) et résultats anormaux de tests de la fonction du foie. En raison du risque de troubles hépatiques, le médecin mesurera les taux des enzymes du foie avant le traitement, et chaque mois durant le

traitement par Tracleer. Pour une description complète des effets indésirables observés sous Tracleer, voir la notice.

L'efficacité de certains médicaments (tels que la pilule contraceptive) peut être modifiée par la prise concomitante de Tracleer. Pour plus de détails, voir la notice.

Tracleer ne doit pas être utilisé chez les personnes souffrant de certains troubles hépatiques, ni chez les femmes enceintes ou susceptibles de l'être parce qu'elles n'utilisent pas de méthodes contraceptives fiables, ni chez les personnes prenant de la cyclosporine A (un médicament qui agit sur le système immunitaire). Pour une liste complète des restrictions, voir la notice.

## **Pourquoi Tracleer a-t-il été approuvé?**

Le CHMP a estimé que les bénéfices de Tracleer sont supérieurs à ses risques et a recommandé l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché pour ce médicament.

## **Quelles sont les mesures prises pour assurer l'utilisation sûre et efficace de Tracleer?**

Un plan de gestion des risques a été élaboré pour s'assurer que Tracleer est utilisé d'une manière aussi sûre que possible. Sur la base de ce plan, des informations de sécurité ont été incluses dans le résumé des caractéristiques du produit et dans la notice de Tracleer, y compris les précautions à observer par les professionnels des soins de santé et les patients.

En outre, la société qui fabrique Tracleer fournira un kit éducatif aux médecins prescripteurs et une brochure d'information aux patients de chaque État membre relative à la sécurité de Tracleer (en particulier ses effets sur le foie et la grossesse) et à ses interactions. La société contrôlera aussi attentivement la distribution du médicament au sein de chaque État membre et recueillera des données sur son utilisation chez les patients atteints de sclérodémie systémique et d'ulcères digitaux évolutifs. Une étude portant sur des enfants souffrant de HTAP sera par ailleurs menée pour collecter d'autres données de sécurité à long terme concernant cette population.

## **Autres informations relatives à Tracleer:**

La Commission européenne a délivré une autorisation de mise sur le marché valide dans toute l'Union européenne, le 15 mai 2002.

L'EPAR complet relatif à Tracleer est disponible sur le site web de l'Agence, sous: [ema.europa.eu/Find/medicine/Human\\_medicines/European\\_public\\_assessment\\_reports](http://ema.europa.eu/Find/medicine/Human_medicines/European_public_assessment_reports). Pour plus d'informations sur le traitement par Tracleer, veuillez consulter la notice (également comprise dans l'EPAR) ou contacter votre médecin ou votre pharmacien.

Les résumés de l'avis du comité des médicaments orphelins relatifs à Tracleer sont disponibles sur le site web de l'Agence, sous: [ema.europa.eu/Find/medicine/Human\\_medicines/Rare\\_disease\\_designation](http://ema.europa.eu/Find/medicine/Human_medicines/Rare_disease_designation) (HTAP) et sous [ema.europa.eu/Find/medicine/Human\\_medicines/Rare\\_disease\\_designation](http://ema.europa.eu/Find/medicine/Human_medicines/Rare_disease_designation) (sclérodémie systémique).

Dernière mise à jour du présent résumé: 01-2015.