



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/85243/2015  
EMA/H/C/000401

## Riassunto destinato al pubblico

---

# Tracleer

## bosentan

Questo è il riassunto della relazione pubblica europea di valutazione (EPAR) per Tracleer. Illustra il modo in cui il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) ha valutato il medicinale ed è giunto a formulare un parere favorevole al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio nonché le raccomandazioni sulle condizioni d'uso di Tracleer.

### Che cos'è Tracleer?

Tracleer è un medicinale contenente il principio attivo bosentan. È disponibile sotto forma di compresse "rivestite con film" (62,5 mg; 125 mg) e di compresse dispersibili (da 32 mg).

### Per che cosa si usa Tracleer?

Tracleer è impiegato per il trattamento di pazienti affetti da ipertensione arteriosa polmonare (PAH) in classe III per migliorare la capacità di esercizio (capacità di svolgere attività fisica) e i sintomi. Per PAH si intende una pressione sanguigna elevata oltre la norma nelle arterie polmonari. La "classe" indica la gravità della malattia: la "classe III" comporta una notevole limitazione dell'attività fisica. La PAH può essere:

- primaria (senza una causa identificata o genetica);
- causata da sclerodermia (chiamata anche sclerosi sistemica, una patologia caratterizzata da una crescita anormale del tessuto connettivo che sostiene la pelle e altri organi);
- causata da deficienza cardiaca congenita (dalla nascita) con *shunt* (raccordi anomali) che provocano un flusso anomalo del sangue tra il cuore e i polmoni.

Alcuni miglioramenti sono stati riscontrati in pazienti con PAH in classe II. La "classe II" comporta una lieve limitazione dell'attività fisica.

Tracleer può essere usato anche in soggetti adulti affetti da sclerosi sistemica, nei quali la scarsa circolazione sanguigna causata dalla malattia ha provocato lo sviluppo di "ulcere digitali"



(infiammazioni delle dita delle mani e dei piedi). Lo scopo di Tracleer è di ridurre il numero di nuove ulcere digitali che si formano.

Il medicinale può essere ottenuto soltanto con prescrizione medica.

## **Come si usa Tracleer?**

La terapia con Tracleer deve essere avviata e monitorata da un medico esperto nel trattamento della PAH o della sclerosi sistemica.

Tracleer va somministrato al mattino e alla sera. Negli adulti la terapia deve essere avviata con una dose di 62,5 mg due volte al giorno per quattro settimane e aumentata poi alla dose abituale di 125 mg due volte al giorno. Nei bambini affetti da PAH di età uguale o superiore a un anno, la dose raccomandata iniziale e di mantenimento è di 2 mg per chilogrammo di peso corporeo due volte al giorno.

I pazienti devono ingoiare le compresse rivestite con film accompagnate da acqua. Le compresse dispersibili vanno usate solo in pazienti che non possono assumere compresse rivestite con film. Esse vanno sciolte in un po' d'acqua in un cucchiaino prima di essere assunte. Le compresse dispersibili presentano delle incisioni che permettono di dividerle facilmente in quattro parti, ognuna contenente 8 mg di bosentan. Per tutte le informazioni, vedere il foglio illustrativo.

Il medico dovrà valutare la risposta del paziente a Tracleer e considerare la necessità di proseguire con un ulteriore trattamento dopo otto settimane in pazienti affetti da PAH che non hanno segnalato miglioramenti nonché periodicamente nei pazienti affetti da sclerosi sistemica e da ulcere digitali in corso. Se il medico decide di sospendere il trattamento con Tracleer, la dose deve essere gradualmente ridotta.

Ai pazienti in cura con Tracleer deve essere consegnato uno speciale promemoria che sintetizza le informazioni sulla sicurezza del medicinale.

## **Come agisce Tracleer?**

Il principio attivo di Tracleer, bosentan, inibisce un ormone presente in natura, denominato endotelina-1 (ET-1), che provoca il restringimento dei vasi sanguigni. Pertanto Tracleer determina un'espansione dei vasi sanguigni.

La PAH è una malattia debilitante in cui si verifica un grave restringimento dei vasi sanguigni dei polmoni. Provoca una pressione molto elevata nei vasi che trasportano il sangue dal lato destro del cuore ai polmoni. Tale pressione riduce la quantità di ossigeno che il sangue può ricevere nei polmoni, rendendo più problematica l'attività fisica. Dilatando questi vasi sanguigni, la pressione sanguigna si riduce e i sintomi migliorano.

Nei pazienti affetti da sclerosi sistemica e ulcere digitali in corso, bosentan migliora la circolazione sanguigna nelle dita delle mani e dei piedi, prevenendo lo sviluppo di nuove ulcere digitali.

## **Quali studi sono stati effettuati su Tracleer?**

Nella PAH, Tracleer in compresse rivestite con film è stato esaminato in quattro studi principali: due studi che hanno coinvolto in totale 245 adulti affetti da malattia in classe III o IV, che era primaria o causata da sclerodermia, uno studio su 54 adulti affetti da PAH in classe III associata a deficienza cardiaca congenita e uno studio su 185 pazienti affetti da malattia in classe II. Gli studi hanno comparato Tracleer con placebo (trattamento fittizio), entrambi aggiunti al trattamento standard. La

principale misura dell'efficacia era costituita dalla distanza che i pazienti erano in grado di percorrere a piedi in sei minuti (un modo per misurare la capacità di fare esercizio), tuttavia lo studio relativo alla malattia in classe II ha osservato anche la variazione della resistenza al flusso del sangue nei vasi sanguigni dei polmoni (un indicatore della costrizione dei vasi). Uno studio è stato eseguito con compresse rivestite con film anche su 19 bambini di età compresa fra tre e 15 anni. Due studi aggiuntivi hanno esaminato gli effetti delle compresse dispersibili di Tracleer nei bambini: il primo studio ha riguardato 36 bambini affetti da PAH di età compresa tra 2 e 11 anni, mentre il secondo ha riguardato 64 bambini affetti da PAH di età compresa tra tre mesi e 11 anni.

Nel caso della sclerosi sistemica con ulcere digitali, due studi hanno comparato Tracleer in compresse rivestite con film con un placebo coinvolgendo complessivamente 312 adulti. Il principale parametro di misura dell'efficacia si basava sul numero di nuove ulcere digitali che si sviluppavano nel corso degli studi. Uno degli studi ha anche osservato gli effetti di Tracleer sulla guarigione su 190 pazienti, misurando il tempo necessario per giungere alla completa guarigione di una determinata ulcera digitale scelta in ciascun paziente.

### **Quali benefici ha mostrato Tracleer nel corso degli studi?**

Nella PAH in classe III o IV, che era primaria o causata da sclerodermia, i due studi hanno rivelato che i pazienti trattati con Tracleer erano in grado di camminare più a lungo rispetto ai pazienti trattati con placebo dopo 16 settimane (44 metri in più nello studio maggiore), ma vi era un numero troppo esiguo di pazienti con malattia in classe IV per confermare l'uso del medicinale in questo gruppo. Risultati analoghi sono stati osservati in pazienti affetti da deficienze cardiache congenite.

Nei pazienti affetti dalla patologia in classe II, Tracleer ha fatto scendere la resistenza dei vasi sanguigni del 23% rispetto al placebo dopo sei mesi di terapia, tuttavia la distanza che i pazienti potevano percorrere a piedi in sei minuti era simile nei due gruppi.

Dei miglioramenti sono stati riscontrati anche nello studio su bambini che assumevano compresse rivestite con film. Negli studi sulle compresse dispersibili, i livelli di bosentan erano più bassi del previsto rispetto ai risultati degli altri studi e non era possibile aumentarli con un maggiore dosaggio di Tracleer. Tuttavia, è sembrato che la PAH rimanesse stabile in quasi tutti i bambini durante i periodi di cura di 12 o 24 settimane.

Nella sclerosi sistemica con ulcere digitali, Tracleer è stato più efficace nel ridurre lo sviluppo di nuove ulcere digitali rispetto al placebo. Nel primo studio, i pazienti che assumevano Tracleer presentavano in media 1,4 nuove ulcere digitali dopo 16 settimane rispetto a 2,7 nei pazienti che assumevano placebo. Risultati analoghi si sono osservati nel secondo studio dopo 24 settimane, tuttavia Tracleer non ha avuto effetti nella guarigione delle ulcere digitali.

### **Qual è il rischio associato a Tracleer?**

Gli effetti indesiderati più comuni con Tracleer (osservati in 1 o più pazienti su 10) sono mal di testa, edema (gonfiore) o ritenzione di liquidi, anemia (bassi livelli di emoglobina, la proteina presente nelle cellule dei globuli rossi che trasportano ossigeno nel corpo) e risultati anomali degli esami effettuati per controllare il fegato. Considerato il rischio di sviluppare problemi a carico del fegato, il medico misurerà i livelli degli enzimi epatici prima del trattamento e ogni mese durante il trattamento con Tracleer. Per l'elenco completo degli effetti indesiderati rilevati con Tracleer, vedere il foglio illustrativo.

L'efficacia di alcuni medicinali (ad esempio la pillola anticoncezionale) può essere influenzata dall'assunzione contemporanea di Tracleer. Per tutte le informazioni, vedere il foglio illustrativo.

Tracleer non deve essere utilizzato in pazienti che hanno determinati problemi epatici, nelle donne in stato di gravidanza o suscettibili di essere in stato di gravidanza in quanto non fanno uso di metodi contraccettivi affidabili o nei pazienti in cura con ciclosporina A (medicinale che agisce sul sistema immunitario). Per l'elenco completo delle limitazioni, vedere il foglio illustrativo.

## **Perché è stato approvato Tracleer?**

Il CHMP ha deciso che i benefici di Tracleer sono superiori ai rischi e ha raccomandato il rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio per il medicinale.

## **Quali sono le misure prese per garantire l'uso sicuro ed efficace di Tracleer?**

È stato elaborato un piano di gestione dei rischi per garantire che Tracleer sia usato nel modo più sicuro possibile. In base a tale piano, al riassunto delle caratteristiche del prodotto e al foglio illustrativo di Tracleer sono state aggiunte le informazioni relative alla sicurezza, ivi comprese le opportune precauzioni che gli operatori sanitari e i pazienti devono prendere.

Inoltre, la ditta che produce Tracleer fornirà dei pacchetti formativi per i medici che lo prescrivono e un opuscolo informativo per i pazienti in ciascuno Stato membro, che illustra la sicurezza di Tracleer (in particolar modo i suoi effetti sul fegato e durante la gravidanza) e le relative interazioni. La ditta eserciterà anche un attento controllo sulla distribuzione del medicinale in ogni Stato membro e raccoglierà informazioni circa il suo uso in pazienti affetti da sclerosi sistemica e con ulcere digitali in corso. Verrà anche effettuato uno studio nei bambini con PAH al fine di raccogliere informazioni relative alla sicurezza nel lungo periodo in questa popolazione.

## **Altre informazioni su Tracleer**

Il 15 maggio 2002 la Commissione europea ha rilasciato un'autorizzazione all'immissione in commercio, valida in tutta l'Unione europea.

Per la versione completa dell'EPAR di Tracleer consultare il sito web dell'Agenzia: [ema.europa.eu/Find/medicine/Human medicines/European public assessment reports](http://ema.europa.eu/Find/medicine/Human%20medicines/European%20public%20assessment%20reports). Per maggiori informazioni sulla terapia con Tracleer, leggere il foglio illustrativo (accluso all'EPAR) oppure consultare il medico o il farmacista.

I riassunti del parere del comitato per i medicinali orfani relativi a Tracleer sono disponibili sul sito web dell'Agenzia: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/Rare disease designation](http://ema.europa.eu/Find/medicine/Human%20medicines/Rare%20disease%20designation) (PAH) e [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/Rare disease designation](http://ema.europa.eu/Find/medicine/Human%20medicines/Rare%20disease%20designation) (sclerosi sistemica).

Ultimo aggiornamento di questo riassunto: 01-2015.