



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/85252/2015
EMA/H/C/000401

Resumo do EPAR destinado ao público

Tracleer

bosentano

Este é um resumo do Relatório Público Europeu de Avaliação (EPAR) relativo ao Tracleer. O seu objetivo é explicar o modo como o Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) avaliou o medicamento a fim de emitir um parecer favorável à concessão de uma autorização de introdução no mercado, bem como as suas recomendações sobre as condições de utilização do Tracleer.

O que é o Tracleer?

O Tracleer é um medicamento que contém a substância ativa bosentano. Está disponível em comprimidos revestidos por película (62,5 mg e 125 mg) e em comprimidos dispersíveis (32 mg).

Para que é utilizado o Tracleer?

O Tracleer é utilizado para tratar doentes com hipertensão arterial pulmonar (HAP) em classe funcional III, para melhorar a capacidade de exercício (capacidade para realizar atividades físicas) e a sintomatologia. A HAP é uma doença caracterizada pela pressão sanguínea anormalmente alta nas artérias pulmonares. A «classe» reflete a gravidade da doença; «classe III» significa uma limitação acentuada da atividade física. A HAP pode ser:

- primária (sem causa identificada ou hereditária);
- causada por esclerodermia (também conhecida por esclerose sistémica, uma doença em que se verifica um crescimento anormal do tecido conjuntivo que suporta a pele e outros órgãos);
- causada por doenças cardíacas congénitas (de nascença) com *shunts* (passagens anormais) que causam o fluxo anormal do sangue através do coração e dos pulmões.

Podem também ser observadas melhorias em doentes com HAP em classe funcional II. A «classe II» envolve uma limitação ligeira da atividade física.



O Tracleer pode também ser utilizado em adultos com esclerose sistémica nos quais a circulação sanguínea insuficiente causada pela doença conduziu ao desenvolvimento de úlceras digitais (lesões nos dedos das mãos e dos pés). O Tracleer destina-se a reduzir o número de novas úlceras digitais.

O medicamento só pode ser obtido mediante receita médica.

Como se utiliza o Tracleer?

O tratamento com Tracleer apenas deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no tratamento da HAP ou da esclerose sistémica.

O Tracleer deve ser administrado de manhã e à noite. Nos adultos, o tratamento deve ser iniciado com uma dose de 62,5 mg duas vezes ao dia, durante quatro semanas, aumentando-se depois essa dose para a dose habitual de 125 mg duas vezes ao dia. Nas crianças com HAP e de idade igual ou superior a um ano, a dose inicial e de manutenção recomendada é de 2 mg por quilograma do peso corporal, duas vezes ao dia.

Os comprimidos revestidos por película devem ser engolidos com água. Os comprimidos dispersíveis só devem ser utilizados em doentes que não consigam tomar os comprimidos revestidos por película. Antes de serem tomados, devem ser colocados numa colher e dissolvidos numa pequena quantidade de água. Os comprimidos dispersíveis apresentam linhas de vincagem para poderem ser divididos em quatro partes, contendo cada uma 8 mg de bosentano. Para informações detalhadas, consulte o Folheto Informativo.

O médico deve avaliar a resposta do doente ao Tracleer e rever a necessidade de tratamento continuado após oito semanas nos doentes com HAP que não apresentem melhorias e regularmente nos doentes com esclerose sistémica e úlceras digitais em curso. Se o médico decidir interromper o tratamento com o Tracleer, a dose deverá ser reduzida gradualmente.

Os doentes que tomam Tracleer devem receber o «cartão de memória» especial que contém um resumo das informações de segurança sobre o medicamento.

Como funciona o Tracleer?

A substância ativa no Tracleer, o bosentano, bloqueia uma hormona natural denominada endotelina-1 (ET-1), que causa o estreitamento dos vasos sanguíneos. Consequentemente, o Tracleer provoca a dilatação dos vasos sanguíneos.

A HAP é uma doença debilitante caracterizada pelo estreitamento grave dos vasos sanguíneos pulmonares, provocando uma pressão sanguínea elevada nos vasos sanguíneos que transportam o sangue do lado direito do coração para os pulmões. Essa pressão reduz a quantidade de oxigénio que entra no sangue, nos pulmões, dificultando a atividade física. Ao dilatar estes vasos sanguíneos, a pressão sanguínea é reduzida e os sintomas melhoram.

Nos doentes com esclerose sistémica e úlceras digitais em curso, o bosentano melhora a circulação sanguínea nos dedos das mãos e dos pés, prevenindo o desenvolvimento de novas úlceras digitais.

Como foi estudado o Tracleer?

Na HAP, o Tracleer na forma de comprimidos revestidos por película foi estudado em quatro estudos principais: dois estudos incluíram um total de 245 adultos com doença em classe funcional III ou IV primária ou causada por esclerodermia, um estudo incluiu 54 adultos com HAP associada a doenças cardíacas congénitas e um estudo incluiu 185 doentes com doença em classe II. Os estudos

compararam o Tracleer com placebo (tratamento simulado), quando associados ao tratamento padrão. O principal parâmetro de eficácia foi a distância que os doentes conseguiram andar em seis minutos (uma forma de medir a capacidade de exercício), tendo o estudo na doença em classe II analisado também a alteração da resistência ao fluxo sanguíneo nas artérias pulmonares (um marcador do estreitamento das artérias). Foi ainda realizado um estudo em 19 crianças com idades compreendidas entre os três e os 15 anos, com os comprimidos revestidos por película. Dois estudos adicionais analisaram os efeitos do Tracleer na forma de comprimidos dispersíveis em crianças: o primeiro estudo incluiu 36 crianças com HAP e de idade compreendida entre os dois e os 11 anos, ao passo que o segundo estudo incluiu 64 crianças com HAP e de idades compreendidas entre os três meses e os 11 anos.

Na esclerose sistémica com úlceras digitais, foram realizados dois estudos num total de 312 adultos, nos quais o Tracleer na forma de comprimidos revestidos por película foi comparado com placebo. O principal parâmetro de eficácia baseou-se no número de novas úlceras digitais que se desenvolveram durante os estudos. Um dos estudos (em 190 doentes) examinou também o efeito do Tracleer na cura, medindo o tempo necessário para uma úlcera digital selecionada em cada doente curar completamente.

Qual o benefício demonstrado pelo Tracleer durante os estudos?

Na HAP de classe III ou IV primária ou causada por esclerodermia, os dois estudos mostraram que os doentes tratados com Tracleer conseguiram percorrer uma distância superior à dos doentes que receberam placebo (mais 44 metros no estudo maior) após 16 semanas; no entanto, o número muito reduzido de doentes com doença de classe IV não permitiu sustentar a utilização do medicamento neste grupo. Foram observados resultados semelhantes nos doentes com doenças cardíacas congénitas.

Nos doentes com doença de classe II, o Tracleer conduziu a uma redução de 23 % da resistência dos vasos sanguíneos em comparação com o placebo após seis meses de tratamento, tendo a distância que os doentes conseguiam andar em seis minutos sido idêntica nos dois grupos.

Também foram observadas melhorias no estudo realizado com crianças a tomar os comprimidos revestidos por película. Nos estudos que analisaram os comprimidos dispersíveis, os níveis de bosentano foram inferiores aos previstos com base nos resultados obtidos noutros estudos e não puderam ser aumentados através do aumento da dose de Tracleer. Não obstante, a HAP pareceu manter-se estável em quase todas as crianças durante as 12 ou 24 semanas dos períodos de tratamento.

Na esclerose sistémica com úlceras digitais, o Tracleer foi mais eficaz do que o placebo na redução do desenvolvimento de novas úlceras digitais. No primeiro estudo, os doentes tratados com Tracleer tinham uma média de 1,4 novas úlceras digitais após 16 semanas, comparativamente a 2,7 nos doentes que receberam placebo. Verificaram-se resultados semelhantes no segundo estudo após 24 semanas, mas o Tracleer não teve qualquer efeito na cura das úlceras digitais.

Qual é o risco associado ao Tracleer?

Os efeitos secundários mais frequentes associados ao Tracleer (observados em mais de 1 doente em cada 10) são dores de cabeça, edema (inchaço) ou retenção de líquidos, anemia (níveis baixos de hemoglobina, a proteína presente nos glóbulos vermelhos responsável pelo transporte do oxigénio no organismo) e resultados anormais nas análises realizadas para verificar o fígado. Devido ao risco de ocorrência de problemas hepáticos, o médico medirá os níveis de enzimas hepáticas antes do

tratamento e todos os meses ao longo do tratamento com o Tracleer. Para a lista completa dos efeitos secundários comunicados relativamente ao Tracleer, consulte o Folheto Informativo.

A eficácia de alguns medicamentos (tais como a pílula contraceptiva) pode ser afetada pela utilização em simultâneo do Tracleer. Para informações detalhadas, consulte o Folheto Informativo.

O Tracleer é contra-indicado em doentes com certos problemas hepáticos, em mulheres grávidas ou que possam engravidar por não estarem a usar métodos contraceptivos fiáveis e em pessoas que estejam a tomar ciclosporina A (um medicamento que atua no sistema imunitário). Para a lista completa das restrições de utilização, consulte o Folheto Informativo.

Por que foi aprovado o Tracleer?

O CHMP concluiu que os benefícios do Tracleer são superiores aos seus riscos e recomendou a concessão de uma autorização de introdução no mercado para o medicamento.

Que medidas estão a ser adotadas para garantir a utilização segura e eficaz do Tracleer?

Foi desenvolvido um plano de gestão dos riscos para garantir a utilização segura do Tracleer. Com base neste plano, foram incluídas informações de segurança no Resumo das Características do Medicamento e no Folheto Informativo do Tracleer, incluindo as precauções apropriadas a observar pelos profissionais de saúde e pelos doentes.

Adicionalmente, a empresa que produz o Tracleer fornecerá um *kit* educativo destinado aos médicos prescritores e um folheto informativo destinado aos doentes em cada Estado-Membro, explicando os aspetos da segurança do Tracleer (especialmente os efeitos no fígado e na gravidez) e as suas interações. A empresa supervisionará ainda atentamente a distribuição do medicamento em cada Estado-Membro e recolherá informação sobre a sua utilização em doentes com esclerose sistémica e úlceras digitais em curso. Será também realizado um estudo em crianças com HAP, a fim de recolher novos dados sobre a segurança a longo prazo nesta população.

Outras informações sobre o Tracleer

Em 15 de maio de 2002, a Comissão Europeia concedeu uma Autorização de Introdução no Mercado, válida em toda a União Europeia.

O EPAR completo relativo ao Tracleer pode ser consultado no sítio Internet da Agência em: ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/European_public_assessment_reports. Para mais informações sobre o tratamento com o Tracleer, leia o Folheto Informativo (também parte do EPAR) ou contacte o seu médico ou farmacêutico.

O resumo do parecer emitido pelo Comité dos Medicamentos Órfãos para o Tracleer pode ser consultado no sítio Internet da Agência: ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/Rare_disease_designation (HAP) e ema.europa.eu/Find_medicine/Human_medicines/Rare_disease_designation (esclerose sistémica).

Este resumo foi atualizado pela última vez em 01-2015.