

## **הודעה על החמרה (מידע בטיחות)**

תאריך 6.11.2011

שם תכשיר באנגלית Tracleer 62.5,125mg

מספר רישום 125 57 30487 00/ 125 58 30488 00

שם בעל הרישום ניאופרם בע"מ

**השינויים בעלון מסומנים ברקע צהוב**

**עלון לצרכן**

פרטים על השינויים המבוקשים		
פרק בעלון	טקסט נוכחי	טקסט חדש
<b>פעילות רפואית</b>	לטיפול ביתר לחץ דם ריאתי. הפחתת כיבים אסכמיים חדשים בקצות האצבעות.	<p>טרקליר משמש לטיפול ביתר לחץ-דם ריאתי ( PAH-pulmonary arterial hypertension). יתר לחץ-דם ריאתי הינו לחץ-דם גבוה בכלי הדם (העורקים הריאתיים) המובילים דם מהלב לריאות. טרקליר מרחיב את העורקים הריאתיים, ובכך מקל על הלב לשאוב דם באמצעותם. הרחבת העורקים גורמת לירידה בלחץ הדם ומקלה על הסימפטומים.</p> <p>טרקליר משמש גם לטיפול הפחתת כיבים אסכמיים-חדשים בקצות הבאצבעות ( digital ulcers) באנשים שסובלים ממחלה הנקראת סקלרודרמה. טרקליר מפחית את מספר הכיבים החדשים המופיעים בקצות האצבעות.</p>
<b>מתי אין להשתמש בתכשיר</b>	אם הינך בהריון או מיניקה. אם ידוע על ליקוי קיים בתפקודי הכבד. אם הינך נוטל/ת התרופה ציקלוספורין A (לטיפול בפסוריאזיס, דלקת פרקים) או גליבוריד (לטיפול בסכרת). אם ידועה רגישות לאחד ממרכיבי התרופה.	<ul style="list-style-type: none"> <li>אם הינך בעל/ת רגישות יתר (אלרגיה) לבוסנטן (bosentan) או לכל אחד ממרכיבי התרופה.</li> <li>אם הינך בהריון או מיניקה.</li> <li>אם יש לך בעיות בכבד (התייעץ/י עם הרופא שלך).</li> <li>אם ידוע על ליקוי קיים בתפקודי הכבד.</li> <li>אם הינך בהריון, או מסוגלת להיכנס להריון מכיוון שאינך משתמשת באמצעים מהימנים למניעת הריון (אמצעים הורמונליים למניעת הריון לבדם אינם יעילים בעת נטילת טרקליר).</li> <li>אם הינך נוטל/ת התרופה ציקלוספורין A (תרופה אשר משתמשים בה לאחר השתלות או לטיפול בפסוריאזיס, דלקת פרקים) או גליבוריד (לטיפול בסכרת).</li> <li>אם ידועה רגישות לאחד ממרכיבי התרופה.</li> </ul> <p>התייעץ/י עם רופאך במידה ומצבים אלה רלבנטיים אליך.</p>
<b>אין להשתמש בתרופה מבלי</b>	אם הינך סובל/ת או סבלת בעבר מליקוי בתפקוד הכבד. לפני התחלת הטיפול יש לבצע בדיקה	אם הינך סובל/ת או סבלת בעבר מליקוי בתפקוד הכבד. לפני התחלת הטיפול יש לבצע בדיקה ולשלול אפשרות של הריון, ובמהלך הטיפול יש להיוועץ

<p><b>להיוועץ ברופא לפני התחלת הטיפול:</b></p>	<p>ולשלול אפשרות של הריון, ובמהלך הטיפול יש להיוועץ ברופא ולנקוט באמצעי מניעה מתאימים.</p> <p>אין להשתמש באמצעי מניעה הורמונלי יחיד בקרב נשים בגיל הפוריות, אלא יש להשתמש באמצעי מניעה נוסף או בשיטה מהימנה חלופית למניעת הריון.</p>	<p>ברופא ולנקוט באמצעי מניעה מתאימים. אין להשתמש באמצעי מניעה הורמונלי יחיד בקרב נשים בגיל הפוריות, אלא יש להשתמש באמצעי מניעה נוסף או בשיטה מהימנה חלופית למניעת הריון.</p> <p><b>יש לנקוט במשנה זהירות עם טרקליר בדיקות שרופאך יערוך לפני הטיפול</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• בדיקת דם להערכת תפקודי הכבד</li> <li>• בדיקת דם לגילוי אנמיה (המוגלובין נמוך)</li> <li>• בדיקת הריון אם הינך אישה המסוגלת להרות</li> </ul> <p>נמצא כי תוצאות בדיקות הערכת תפקודי כבד של מטופלים מסויימים אשר נטלו טרקליר לא היו תקינות וכמו כן נמצאה אנמיה (המוגלובין נמוך). במהלך הטיפול בטרקליר, רופאך יערוך בדיקות דם שגרתיות על מנת לבדוק שינויים בתפקודי הכבד ורמת ההמוגלובין.</p>
<p><b>איך תשפיע התרופה על חיי היום-יום שלך?</b></p>	<p>---</p>	<p><b>אם הינך חש סחרחורת</b> במהלך נטילת טרקליר, עליך להימנע מנהיגה ברכב או מהפעלת מכונות מסוכנות.</p>
<p><b>אזהרות</b></p>	<p>התכשיר עלול לגרום לנזק בכבד אם לא מאתרים בשלב מוקדם. לכן, יש לערוך בדיקות דם להערכת תפקודי הכבד, לפני התחלת הטיפול ומדי חודש במהלך הטיפול. כמו כן יש לבדוק את רמת ההמוגלובין בדם חודש לאחר תחילת הטיפול ולאחר מכן כל 3 חודשים.</p> <p>יש חשיבות לבדיקת הריון לפני התחלת הטיפול וכל חודש לאחר מכן.</p>	<p>התכשיר עלול לגרום לנזק בכבד אם לא מאתרים בעיות בכבד בשלב מוקדם. לכן, יש לערוך בדיקות דם להערכת תפקודי הכבד, לפני התחלת הטיפול ומדי חודש במהלך הטיפול. כמו כן יש לבדוק את רמת ההמוגלובין בדם חודש לאחר תחילת הטיפול ולאחר מכן כל 3 חודשים.</p> <p>יש חשיבות לבדיקת הריון לפני התחלת הטיפול וכל חודש לאחר מכן.</p> <p><b>בדיקות דם להערכת תפקודי כבד:</b></p> <p>בדיקות אלו תיערכנה בכל חודש במהלך הטיפול בטרקליר. בדיקה נוספת תתבצע שבועיים לאחר העלאת המינון.</p> <p>טרקליר עלולה להשפיע על הכבד שלך. סימנים המעידים על ליקוי בתפקוד הכבד כוללים:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• בחילות (דחף להקאה)</li> <li>• הקאות</li> <li>• חום גבוה</li> <li>• כאבי בטן</li> <li>• צהבת (צהבת העור או לובן העיניים)</li> <li>• צבע שתן כהה</li> <li>• גירוי בעור</li> <li>• עייפות (עייפות חריגה או תשישות)</li> <li>• תסמונת דמויית- שפעת (כאבי שרירים ומפרקים המלווים בחום)</li> </ul> <p>במידה והינך מבחין בתופעה כלשהי מבין התופעות המצויינות לעיל:</p> <p><b>דווח/י לרופאך באופן מיידי.</b></p> <p><b>בדיקות דם לגילוי אנמיה:</b></p> <p>בדיקות אלו תיערכנה בכל חודש במהלך ארבעת החודשים הראשונים של הטיפול בתרופה, ובכל</p>

		<p>שלושה חודשים לאחר מכן מכיוון שהמטופל הנוטל טרקליר עלול לפתח מצב של אנמיה.</p> <p>אם תוצאות בדיקות אלו אינו תקינות, רופאך יכול להחליט להפחית את המינון או להפסיק את הטיפול בטרקליר ולבצע בדיקות נוספות על מנת לבחון את הסיבה לתוצאות אלו.</p> <p><b>בדיקות הריון לנשים בגיל הפוריות:</b></p> <p>טרקליר עלולה להזיק לעוברים לפני תחילת הטיפול בטרקליר או במהלך הטיפול. אם הינך אישה המסוגלת להרות, רופאך יבקש ממך לבצע בדיקת הריון לפני תחילת הטיפול בטרקליר ובאופן שגרתי במהלך נטילת התרופה.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>אל תיטלי את התרופה אם הינך בהריון או מתכננת להיכנס להריון.</li> <li>אם הינך מסוגלת להרות, השתמשי באמצעי מהימן למניעת הריון במהלך השימוש בטרקליר.</li> <li>רופאך או הגניקולוג שלך ייעצו לך לגבי אמצעים מהימנים למניעת הריון במהלך השימוש בטרקליר. טרקליר עלול לגרום לחוסר יעילות של אמצעי מניעת הריון הורמונליים (כגון: אמצעים הנלקחים דרך הפה, זריקות, שתלים או מדבקות עוריות) ולכן שיטה זו בפני עצמה אינה מהימנה. לפיכך, אם הינך משתמשת באמצעים הורמונליים למניעת הריון, עליך להשתמש גם בשיטת חציצה (כגון: קונדום נשי, דיאפרגמה, ספוגית למניעת הריון או שעל בן-הזוג שלך להשתמש אף הוא בקונדום).</li> <li>בדיקות הריון חודשיות הינן מומלצות במהלך השימוש בטרקליר ובגיל בו ישנה מסוגלות להרות.</li> <li>דווחי לרופאך באופן מיידי אם נכנסת להריון במהלך השימוש בטרקליר או במידה והינך מתכננת להרות בעתיד הקרוב.</li> </ul> <p><b>הנקה:</b></p> <p><b>דווחי לרופאך באופן מיידי אם הינך מיניקה.</b></p> <p>מומלץ להפסיק להיניק במידה ונרשמה לך התרופה טרקליר מכיוון שלא ידוע אם התרופה עוברת לחלב האם.</p>
<p><b>תגובות בין-תרופתיות</b></p>	<p>אם הינך נוטל/ת תרופה נוספת, או אם סיימת זה עתה טיפול בתרופה אחרת, עלך לדווח לרופא המטפל כדי למנוע סיכונים או אי יעילות הנובעים מתגובות בין-תרופתיות. במיוחד, לגבי תרופות מהקבוצות הבאות:</p> <p>ציקלוספורין A, גליבוריד, תרופות נגד קרישת דם קומאדין (וורפארין), קטוקונאזול, איטרקונאזול ופלוקונאזול (לטיפול בפטריות), אמיודארון (לטיפול</p>	<p>אם הינך נוטל/ת תרופה נוספת, או אם סיימת זה עתה טיפול בתרופה אחרת, <b>כולל תרופות ללא מרשם</b>, עליך לדווח לרופא המטפל <b>או לרוקח</b> כדי למנוע סיכונים או אי יעילות הנובעים מתגובות בין-תרופתיות. במיוחד, לגבי תרופות מהקבוצות הבאות:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>אמצעים הורמונליים למניעת הריון (מכיוון שאינם יעילים כאמצעי יחיד למניעת הריון בעת נטילת טרקליר). רופאך ו/או הגניקולוג שלך יקבעו את האמצעי למניעת הריון המתאים ביותר עבורך.</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• גליבנקלמיד (לטיפול בסוכרת) (מכיוון ששילוב זה יכול להעלות את הסיכון לתופעות לוואי).</li> <li>• ציקלוספורין A (תרופה אשר משתמשים בה לאחר השתלות ולטיפול בפסוריאזיס) או כל תרופה אחרת המשמשת למניעת דחיית איברים מושתלים (מכיוון שתרופות אלו עלולות להעלות את הריכוז של טרקליר בדם).</li> <li>• פלוקונזול (לטיפול בזיהומים פטרייתיים) (מכיוון שתרופה זו עלולה להעלות את הריכוז של טרקליר בדם).</li> <li>• ריפמפיצין (לטיפול בשחפת) (מכיוון שתרופה זו עלולה להפחית את היעילות של טרקליר).</li> <li>• תרופות לטיפול בזיהום HIV (איידיס).</li> </ul> <p>ציקלוספורין A, גליבוריד, תרופות נגד קרישת דם קומאדין (וורפארין), קטוקונאזול, איטרקונאזול ופלוקונזול (לטיפול בפטריית), אמיודארון (לטיפול באי סדירות קצב הלב), ריטונביר (לטיפול באיידיס), טקרולימוס (לדיכוי המערכת החיסונית), סילדנפיל (לטיפול באין אונות) סימבסטטין וסטטינים אחרים. תכשירים הורמונליים למניעת הריון, כולל גלולות, זריקות ושתלים עשויים להיות לא יעילים במניעת הריון בעת נטילה בו זמנית עם טרקליר, על כן יש להיוועץ ברופא איך למנוע הריון.</p>	<p>באי סדירות קצב הלב, ריטונביר (לטיפול באיידיס), טקרולימוס (לדיכוי המערכת החיסונית), סילדנפיל (לטיפול באין אונות) סימבסטטין וסטטינים אחרים. תכשירים הורמונליים למניעת הריון, כולל גלולות, זריקות ושתלים עשויים להיות לא יעילים במניעת הריון בעת נטילה בו זמנית עם טרקליר, על כן יש להיוועץ ברופא איך למנוע הריון.</p>	
<p>ככל התרופות, טרקליר עלולה לגרום לתופעות לוואי, למרות שהן אינן מופיעות אצל כל המטופלים בתרופה.</p> <p>תופעות לוואי אלו עלולות להופיע במספר שכיחויות אשר מוגדרות להלן:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• שכיחות מאוד: משפיעות על יותר ממשתמש אחד מתוך עשרה</li> <li>• שכיחות: משפיעות על 1-10 משתמשים מתוך 100</li> <li>• לא שכיחות: משפיעות על 1-10 משתמשים מתוך 1,000</li> <li>• נדירות: משפיעות על 1-10 משתמשים מתוך 10,000</li> <li>• נדירות מאוד: משפיעות על פחות ממשתמש אחד מתוך 10,000</li> </ul> <p>בעת נטילת טרקליר במהלך מחקרים קליניים, הופיעו תופעות הלוואי הבאות:</p> <p><b>תופעות לוואי שכיחות מאוד</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• כאבי ראש</li> <li>• תוצאות חריגות בבדיקת תפקודי כבד</li> <li>• בצקת (נפיחות הרגליים והקרסוליים או סימנים אחרים של אצירת נוזלים)</li> </ul> <p><b>תופעות לוואי שכיחות</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• אנמיה (מספר נמוך של תאי דם אדומים) או ירידה בערך ההמוגלובין</li> </ul>	<p>בנוסף לפעילות הרצויה של התרופה, בזמן השימוש בה עלולות להופיע השפעות לוואי כגון: סימנים לבעיה בכבד כגון: בחילה, הקאה, חוס, עייפות בלתי רגילה, כאב בטן (באיזור הקיבה), גוון העור או הלבן בעין הופך צהבהב.</p> <p>תכשירים כמו טרקליר, מורידים את ספירת הזרע בבעלי חיים. אם זה קורה בבני אדם, זה עלול לפגוע בפוריות הגבר.</p> <p>תופעות לוואי אחרות אפשריות. תופעות הלוואי השכיחות ביותר: אנמיה, כאב ראש, עייפות, דלקת גרון וגירוי באף, פריחה, עיקצוץ, לחץ דם נמוך, נפיחות בקרסול וברגל, אי סדירות בקצב פעימות הלב, גלי חוס, קיבה עצבנית. בכל מקרה יש לפנות לרופא.</p> <p>בכל מקרה שבו הינך מרגיש/ה תופעות לוואי שלא צוינו בעלון זה, או אם חל שינוי בהרגשתך הכללית, עליך להיוועץ עם הרופא מיד.</p>	<p><b>תופעות לוואי אפשריות</b></p>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• הופעה סמוקה</li> <li>• תגובות של רגישות יתר (כולל דלקת בעור, גירוי ופריחה)</li> <li>• מחלת החזר קיבה-ושט (רפלוקס חומצי)</li> <li>• שלשולים</li> <li>• אדמומיות בעור</li> </ul> <p>תופעות הלוואי הבאות הופיעו במהלך שיווק התרופה טרקליר:</p> <p><b>תופעות לוואי שכיחות</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• עילפון או איבוד הכרה</li> <li>• דפיקות לב (פעיימות לב מהירות או לא סדירות)</li> <li>• לחץ-דם נמוך</li> </ul> <p><b>תופעות לוואי לא שכיחות</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• תרומבוציטופניה (מספר נמוך של טסיות דם)</li> <li>• נויטרופניה/לויקופניה (מספר נמוך של תאי דם לבנים)</li> <li>• ערכים גבוהים בתוצאות בדיקות להערכת תפקודי כבד עם צהבת (הפטיטיס- דלקת כבד) ו/או צהבת (הצהבה של העור או לובן העיניים)</li> </ul> <p><b>תופעות לוואי נדירות</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• הלם אנפילקטי (תגובה אלרגית כללית), אנגיואדמה (נפיחות, בדרך-כלל מסביב לעיניים, לשפתיים, ללשון, פריחה, גירוד) במהלך נטילת טרקליר או בכל מקרה בו הינך מודאג/ת מתופעת לוואי כלשהי המופיעה לעיל, דווח לרופאך או לרוקח.</li> </ul> <p>בנוסף לפעילות הרצויה של התרופה, בזמן השימוש בה עלולות להופיע השפעות לוואי כגון: סימנים לבעיה בכבד כגון: בחילה, הקאה, חום, עייפות בלתי רגילה, כאב בטן (באזור הקיבה), גוון העור או הלבון בעין הופך צהבהב.</p> <p>תכשירים כמו טרקליר, מורידים את ספירת הזרע בבעלי חיים. אם זה קורה בבני אדם, זה עלול לפגוע בפוריות הגבר.</p> <p><b>תופעות לוואי אחרות אפשריות:</b></p> <p>תופעות הלוואי השכיחות ביותר: אנמיה, כאב ראש, עייפות, דלקת גרון וגירוי באף, פריחה, עיקצוץ, לחץ דם נמוך, נפיחות בקרסול וברגל, אי סדירות בקצב פעימות הלב, גלי חום, קיבה עצבנית. בכל מקרה יש לפנות לרופא.</p> <p>בכל מקרה שבו הינך מרגיש/ת תופעות לוואי שלא ציינו בעלון זה, או אם חל שינוי בהרגשתך הכללית, עליך להיוועץ עם הרופא מיד.</p>		
<p>תמיד יש ליטול טרקליר בדיוק כפי שהרופא הורה לך. בדוק/י עם רופאך או עם הרוקח אם אינך בטוח. אם יש לך רושם שההשפעה של טרקליר הינה חלשה או חזקה מדי, דווח/י לרופאך על מנת לברר אם ישנו צורך בשינוי המינון.</p>	<p>מינון לפי הוראות הרופא בלבד. אין לעבור על המנה המומלצת. תרופה זו אינה מיועדת בד"כ לילדים ותינוקות. יש להשתמש בתרופה בזמנים קצובים, כפי שנקבע ע"י הרופא</p>	<p><b>מינון</b></p>

<p><b>מינון חריג</b></p> <p><b>מבוגרים</b> בדרך-כלל ניתן מינון של 62.5 מ"ג פעמיים ביום (בערב ובבוקר) למשך ארבעת השבועות הראשונים של הטיפול במבוגרים ולאחר מכן רופאך בדרך-כלל ייעץ לך ליטול מינון של 125 מ"ג פעמיים ביום, בהתאם לתגובתך לטרקליר.</p> <p><b>ילדים</b> המינון המיטבי לילדים מתחת לגיל 12 הסובלים מיתר לחץ-דם ריאתי אינו ידוע. התייעץ/י עם רופאך.</p> <p><b>אם נטלת טרקליר במינון גבוה מהמומלץ</b> אם נטלת מספר טבליות רב יותר מהכמות שהומלצה עבורך, פנה/י מיד לרופאך.</p> <p><b>אם שכחת ליטול טרקליר</b> אם שכחת ליטול תרופה זו בזמן קצוב, יש ליטול מנה מיד כשנזכרת, ולאחר מכן המשך לקחת את הטבליות בזמן הרגיל. אך בשום אופן אין ליטול שתי מנות ביחד על מנת לפצות על הטבליות שנשכחו.</p> <p><b>מינון לפי הוראות הרופא בלבד. אין לעבור על המנה הממולצת.</b> תרופה זו אינה מיועדת בד"כ לילדים ותינוקות. יש להשתמש בתרופה בזמנים קצובים, כפי שנקבע ע"י הרופא המטפל.</p> <p><b>אם הינך מפסיק את נטילת התרופה טרקליר</b> הפסקה פתאומית של הטיפול בטרקליר עלולה לגרום להחמרת הסימפטומים. אין להפסיק את נטילת התרופה אלא אם כן רופאך הורה לך לעשות כן. רופאך יכול ליעץ לך להפחית את המינון במהלך מספר ימים לפני הפסקה מוחלטת של נטילת התרופה.</p> <p><b>אם יש לך שאלות נוספות לגבי השימוש בתרופה זו, שאל/י את רופאך או את הרוקח.</b></p>	<p>המטפל.</p> <p>אם שכחת ליטול תרופה זו בזמן קצוב, יש ליטול מנה מיד כשנזכרת; אך בשום אופן אין ליטול שתי מנות ביחד!</p>	
--	--	--

פרטים על השינויים המבוקש/ים

טקסט חדש	טקסט נוכחי	פרק בעלון
<p><b>Adverse reactions</b> Integrated findings from placebo-controlled studies</p> <p>In 20 placebo-controlled studies, conducted in a variety of therapeutic indications, a total of 2,486 patients were treated with bosentan at daily doses ranging from 100 mg to 2000 mg and 1,838 patients were treated with placebo. The mean treatment duration was 45 weeks. The most commonly reported adverse drug reactions (as occurring in at least 1% of patients on bosentan and at a frequency at least 0.5% more than on placebo) are headache (11.5% vs 9.8%), oedema/fluid retention (13.2% vs 10.9%), abnormal liver function test (10.9% vs 4.6%) and anaemia/haemoglobin decrease (9.9% vs 4.9%).</p> <p>Treatment with bosentan has been associated with dose-dependent elevations in liver aminotransferases and decreases in haemoglobin concentration (see section 4.4, Special warnings and precautions for use).</p> <p><del>In eight placebo-controlled studies, six of which were for indications other than pulmonary arterial hypertension, a total of 677 patients were treated with bosentan at daily doses ranging from 100 mg to 2000 mg and 288 patients were treated with placebo. The foreseen duration of treatment ranged from 2 weeks to 6 months. The adverse drug reactions that occurred more frequently on bosentan than on placebo (<math>\geq 3\%</math> of bosentan-treated patients, with <math>\geq 2\%</math> difference) were headache (15.8% vs 12.8%), flushing (6.6% vs 1.7%), abnormal hepatic function (5.9% vs 2.1%), leg oedema (4.7% vs 1.4%), and anaemia (3.4% vs 1.0%), all of which were dose related.</del></p> <p>Adverse reactions/undesirable effects in 20 placebo-controlled studies with bosentan are ranked according to frequency using the following convention : very common (<math>\geq 1/10</math>);</p>	<p><b>Adverse reactions</b> Integrated findings from placebo-controlled studies</p> <p>In eight placebo-controlled studies, six of which were for indications other than pulmonary arterial hypertension, a total of 677 patients were treated with bosentan at daily doses ranging from 100 mg to 2000 mg and 288 patients were treated with placebo. The foreseen duration of treatment ranged from 2 weeks to 6 months. The adverse drug reactions that occurred more frequently on bosentan than on placebo (<math>\geq 3\%</math> of bosentan-treated patients, with <math>\geq 2\%</math> difference) were headache (15.8% vs 12.8%), flushing (6.6% vs 1.7%), abnormal hepatic function (5.9% vs 2.1%), leg oedema (4.7% vs 1.4%), and anaemia (3.4% vs 1.0%), all of which were dose related.</p> <p>Adverse reactions/undesirable effects are ranked according to frequency using the following convention : Very common (<math>\geq 1/10</math>); common (<math>\geq 1/100</math> to <math>&lt; 1/10</math>); uncommon (<math>\geq 1/1,000</math> to <math>&lt;</math></p>	<p>4.8 Undesirable effects</p>

common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ); very rare ( $< 1/10,000$ ). Reports from post-marketing experience are included in *Italics*, with frequency categories based on adverse event reporting rates on bosentan in the 20 placebo-controlled studies.

Frequency categories do not account for other factors, including varying study duration, pre-existing conditions, and baseline patient characteristics. Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness. No clinically relevant differences in undesirable effects were observed between the overall dataset and the approved indications.

Placebo-controlled studies in primary (idiopathic/familial) PAH and PAH associated with connective tissue diseases

The table below shows the adverse drug reactions, defined as adverse events reported in  $\geq 3\%$  of patients and more frequently on bosentan (125 and 250 mg twice daily) in three placebo-controlled trials (bosentan n = 258; placebo n = 172) in PAH.

System organ class	Frequency
Infections and infestations	Common
Blood and lymphatic system disorders	Common
	No
	Un
	Un
Immune system disorders	Co
	Ra
Nervous system disorders	Very common
	Common
	Co
Cardiac disorders	Common
Vascular disorders	Common
	Co
Gastrointestinal disorders	Co
Hepatobiliary disorders	Very common
	Un
	Ra

1/100); rare ( $\geq 1/10,000$  to  $< 1/1,000$ ); very rare ( $< 1/10,000$ ).

Frequency categories do not account for other factors, including varying study duration, pre-existing conditions, and baseline patient characteristics. Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness.

Placebo-controlled studies in primary (idiopathic/familial) PAH and PAH associated with connective tissue diseases

The table below shows the adverse drug reactions, defined as adverse events reported in  $\geq 3\%$  of patients and more frequently on bosentan (125 and 250 mg twice daily) in three placebo-controlled trials (bosentan n = 258, placebo n = 172) in PAH.



Musculoskeletal and connective tissue disorder	Common		Arthralgia
Skin and subcutaneous disorders	Common		
General disorders and administration site conditions	Very common Common		Oedema <sup>2</sup> , Fluid retention Chest pain

<sup>1</sup> Frequency cannot be estimated from the available data.

<sup>2</sup> Hypersensitivity reactions were reported in 9.9% of patients on bosentan and 9.1% of patients on placebo

<sup>3</sup> Headache was reported in 15.1% of patients on bosentan and 14.5% of patients on placebo.

<sup>4</sup> These types of reactions can also be related to the underlying disease.

<sup>5</sup> Oedema or fluid retention was reported in 11.6% of patients on bosentan and 9.9% of patients on placebo.

In the post-marketing period rare cases of unexplained hepatic cirrhosis were reported after prolonged therapy with Tracleer in patients with multiple co-morbidities and therapies with medicinal products. There have also been rare reports of liver failure. These cases reinforce the importance of strict adherence to the monthly schedule for monitoring of liver function for the duration of treatment with Tracleer (see section 4.4).

Treatment discontinuations due to adverse events, during the clinical trials in patients with pulmonary arterial hypertension, at doses of 125 and 250 mg twice daily, occurred with the same frequency (5.8%) in bosentan and placebo-treated patients.

Placebo-controlled trial in PAH associated with congenital heart disease (BREATHE-5)

The safety profile of Tracleer in this population was similar to that observed in the pivotal studies in patients with PAH. Adverse events that occurred in a greater proportion of patients on Tracleer 62.5 mg twice daily for four weeks, followed by 125 mg twice daily (n = 37) than

System organ class	Frequency
Infections and infestations	Common
Blood and lymphatic system disorders	Common
Nervous system disorders	Very common Common
Cardiac disorders	Common
Vascular disorders	Common
Hepatobiliary disorders	Very common
Musculoskeletal and connective tissue disorder	Common
General disorders and administration site conditions	Very common Common

<sup>1</sup> Headache was reported in 15.1% of patients on bosentan and 14.5% of patients on placebo.

<sup>2</sup> Oedema or fluid retention was reported in 11.6% of patients on bosentan and 9.9% of patients on placebo.

Treatment discontinuations due to adverse events, during the clinical trials in patients with pulmonary arterial hypertension, at doses of 125 and 250 mg twice daily, occurred with the same frequency (5.8%) in bosentan and placebo-treated patients.

Placebo-controlled trial in PAH associated with congenital heart disease (BREATHE-5)

The safety profile of Tracleer in this population was similar to that observed in the pivotal studies in patients with PAH. Adverse events that occurred in a greater proportion of patients on Tracleer 62.5 mg twice daily for four weeks, followed by 125 mg twice daily (n = 37) than on placebo (n = 17) included peripheral oedema

on placebo (n = 17) included peripheral oedema (18.9% vs. 5.9%), headache (13.5% vs. 11.8%), palpitations (10.8% vs. 0%), dizziness (8.1% vs. 5.9%) and chest pain (8.1% vs. 0%). Four patients discontinued due to adverse events, two (5.4%) in the bosentan group and two (11.8%) in the placebo group.

#### Uncontrolled trial in patients with PAH associated with HIV infection (BREATHE-4)

The safety profile in this population (n = 16) when treated with Tracleer 62.5 mg twice daily for four weeks, followed by 125 mg twice daily was similar to that observed in the pivotal trials in patients with PAH. The most frequent adverse events were peripheral oedema (31%), headache (19%), abnormal liver function (13%), muscle cramps (13%), fluid retention (13%) and vomiting (13%). Haematological abnormalities (anaemia and decrease in neutrophil count) were observed in some patients (see section 4.4).

#### Uncontrolled trials studies in paediatric patients with PAH (AC-052-356 [BREATHE-3] ; FUTURE 1)

The safety profile in this population (BREATHE-3: n = 19, Tracleer bosentan 2 mg/kg twice daily; treatment duration 12 weeks; FUTURE 1: n = 36, Tracleer 2 mg/kg twice daily for 4 weeks followed by 4 mg/kg twice daily; treatment duration 12 weeks) was similar to that observed in the pivotal trials in adult patients with PAH. In BREATHE-3, the most frequent adverse events were flushing (21%), headache, and abnormal hepatic liver function test (each 16%). In FUTURE-1, the most frequent adverse events were infections (33%) and abdominal pain/discomfort (19%). There were no cases of liver enzyme elevations in the FUTURE-1 study.

#### Placebo-controlled studies in digital ulcers

The table below shows the adverse drug reactions, defined as adverse events reported in  $\geq 3\%$  of patients and more frequently on bosentan (125 mg twice daily) in the two pivotal placebo-controlled studies in digital

(18.9% vs. 5.9%), headache (13.5% vs. 11.8%), palpitations (10.8% vs. 0%), dizziness (8.1% vs. 5.9%) and chest pain (8.1% vs. 0%). Four patients discontinued due to adverse events, two (5.4%) in the bosentan group and two (11.8%) in the placebo group.

#### Uncontrolled trial in patients with PAH associated with HIV infection (BREATHE-4)

The safety profile in this population (n = 16) when treated with Tracleer 62.5 mg twice daily for four weeks, followed by 125 mg twice daily was similar to that observed in the pivotal trials in patients with PAH. The most frequent adverse events were peripheral oedema (31%), headache (19%), abnormal liver function (13%), muscle cramps (13%), fluid retention (13%) and vomiting (13%). Haematological abnormalities (anaemia and decrease in neutrophil count) were observed in some patients (see section 4.4).

#### Uncontrolled trials in paediatric patients (BREATHE-3; FUTURE 1)

The safety profile in this population (BREATHE-3: n = 19, Tracleer 2 mg/kg twice daily; treatment duration 12 weeks; FUTURE 1: n = 36, Tracleer 2 mg/kg twice daily for 4 weeks followed by 4 mg/kg twice daily; treatment duration 12 weeks) was similar to that observed in the pivotal trials in adult patients with PAH. In BREATHE-3, the most frequent adverse events were flushing (21%), headache, and abnormal hepatic function (each 16%). In FUTURE-1, the most frequent adverse events were infections (33%) and abdominal pain/discomfort (19%). There were no cases of liver enzyme elevations in the FUTURE-1 study.

#### Placebo-controlled studies in digital ulcers

The table below shows the adverse drug reactions, defined as adverse events reported in  $\geq 3\%$  of patients and more frequently on bosentan (125 mg twice daily) in the two pivotal placebo-controlled studies in digital ulcers

ulcers (bosentan n = 175, placebo n = 133).

System organ Class	Frequency
Infections and infestations	Common
Blood and lymphatic system disorders	Common
Vascular disorders	Common
Gastrointestinal disorders	Common
Hepatobiliary disorders	Very common
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common
Musculoskeletal and connective tissue disorder	Common
General disorders and administration site conditions	Very common

#### Laboratory abnormalities

##### Liver test abnormalities

Bosentan has been associated with dose-related elevations in liver aminotransferases, i.e.,

(bosentan n = 175, placebo n = 133).

System organ Class	Frequency
Infections and infestations	Common
Blood and lymphatic system disorders	Common
Vascular disorders	Common
Gastrointestinal disorders	Common
Hepatobiliary disorders	Very common
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common
Musculoskeletal and connective tissue disorder	Common
General disorders and administration site conditions	Very common

#### Laboratory abnormalities

##### Liver test abnormalities

Bosentan has been associated with dose-related elevations in liver aminotransferases, i.e.,

aspartate and alanine aminotransferases. In the clinical programme, dose-dependent elevations in liver aminotransferases liver enzyme changes generally occurred within the first 26 weeks of treatment, usually developed gradually, and were mainly asymptomatic. They returned, in all cases during the clinical programme, to pre-treatment levels, without sequelae, within a few days to 9 weeks either spontaneously or after dose reduction or discontinuation. In the post-marketing period rare cases of liver cirrhosis and liver failure have been reported (see end of section 4.8).

The mechanism of this adverse effect is unclear. These elevations in aminotransferases may reverse spontaneously while continuing treatment with the maintenance dose of Tracleer or after dose reduction, but interruption or cessation may be necessary (see section 4.4).

In the eight 20 integrated placebo-controlled studies, six of which were for indications other than pulmonary arterial hypertension, elevations in liver aminotransferases by greater than  $\geq 3$  times the upper limit of normal (ULN) were observed in 11.2% of the bosentan-treated patients as compared to 1.82.4% of the placebo-treated patients. Elevations to  $\geq 8 \times$  ULN were seen in 3.6% of the bosentan-treated patients and 0.4% of the placebo-treated patients. Elevations in aminotransferases were associated with elevated bilirubin ( $\geq 2 \times$  ULN) without evidence of biliary obstruction in 0.2% (5 patients) on bosentan and 0.3% (6 patients) on placebo. Bilirubin increases to  $> 3 \times$  ULN were associated with aminotransferase increases ( $> 3 \times$  ULN) in 2 of 658 (0.3%) of patients treated with bosentan. Nine of the 74 bosentan-treated patients who had elevated liver aminotransferases ( $> 3 \times$  ULN) also had symptoms such as abdominal pain, nausea/vomiting, and fever.

In studies in patients with pulmonary arterial hypertension, the incidence of elevated liver aminotransferases ( $> 3 \times$  ULN) was 12.8% in bosentan-treated patients (N = 257), 12.3% in patients treated with 125 mg twice daily and

aspartate and alanine aminotransferases. In the clinical programme, liver enzyme changes generally occurred within the first 26 weeks of treatment, usually developed gradually, and were mainly asymptomatic. They returned, in all cases during the clinical programme, to pre-treatment levels, without sequelae, within a few days to 9 weeks either spontaneously or after dose reduction or discontinuation. In the post-marketing period rare cases of liver cirrhosis and liver failure have been reported (see end of section 4.8).

The mechanism of this adverse effect is unclear. These elevations in aminotransferases may reverse spontaneously while continuing treatment with the maintenance dose of Tracleer or after dose reduction, but interruption or cessation may be necessary (see section 4.4).

In the eight integrated placebo-controlled studies, six of which were for indications other than pulmonary arterial hypertension, elevations in liver aminotransferases by greater than 3 times the upper limit of normal (ULN) were observed in 11.2% of the bosentan-treated patients as compared to 1.8% of the placebo-treated patients.

Bilirubin increases to  $> 3 \times$  ULN were associated with aminotransferase increases ( $> 3 \times$  ULN) in 2 of 658 (0.3%) of patients treated with bosentan. Nine of the 74 bosentan-treated patients who had elevated liver aminotransferases ( $> 3 \times$  ULN) also had symptoms such as abdominal pain, nausea/vomiting, and fever.

In studies in patients with pulmonary arterial hypertension, the incidence of elevated liver aminotransferases ( $> 3 \times$  ULN) was 12.8% in bosentan-treated patients (N = 257), 12.3% in patients treated with 125 mg twice daily and

14.3% in patients treated with 250 mg twice daily. Eight fold increases were seen in 3.7% of pulmonary arterial hypertension patients on 125 mg twice daily and 7.1% of pulmonary arterial hypertension patients on 250 mg twice daily.

In the two studies in patients with digital ulcers the incidence of elevated liver aminotransferases ( $> 3 \times \text{ULN}$ ) was 11.3% in bosentan-treated patients (N = 168) compared with 0.8% in placebo-treated patients (N = 129). Elevations to  $> 8 \times \text{ULN}$  were seen in 2.4% of bosentan-treated patients with digital ulcers.

#### Haemoglobin

The mean decrease in haemoglobin concentration to below 10 g/dL from baseline was reported in 8.0% bosentan-treated patients and 3.9% was 0.9 g/dl of and for the placebo-treated patients (see section 4.4). was 0.1 g/dl.

In eight placebo-controlled studies, clinically relevant decreases in haemoglobin ( $> 15\%$  decrease from baseline resulting in values  $< 11 \text{ g/dl}$ ) were observed in 5.6% of bosentan-treated patients as compared with 2.6% of placebo-treated patients. In patients with pulmonary arterial hypertension treated with doses of 125 and 250 mg twice daily, clinically relevant decreases in haemoglobin occurred in 3.0% and 1.3% of the bosentan- and placebo-treated patients, respectively.

In the two studies in patients with digital ulcers, clinically relevant decreases in haemoglobin (decrease from baseline resulting in haemoglobin values  $< 10 \text{ g/dL}$ ) were observed in 4.2% of bosentan-treated patients (N = 167), compared with 3.1% of placebo-treated patients (N = 129).

In the post-marketing period cases of anaemia requiring red blood cell transfusion have been reported (see end of section 4.8).

14.3% in patients treated with 250 mg twice daily. Eight-fold increases were seen in 3.7% of pulmonary arterial hypertension patients on 125 mg twice daily and 7.1% of pulmonary arterial hypertension patients on 250 mg twice daily.

In the two studies in patients with digital ulcers the incidence of elevated liver aminotransferases ( $> 3 \times \text{ULN}$ ) was 11.3% in bosentan-treated patients (N = 168) compared with 0.8% in placebo-treated patients (N = 129). Elevations to  $> 8 \times \text{ULN}$  were seen in 2.4% of bosentan-treated patients with digital ulcers.

#### Haemoglobin

The mean decrease in haemoglobin concentration from baseline to study completion for the bosentan-treated patients was 0.9 g/dl and for the placebo-treated patients was 0.1 g/dl.

In eight placebo-controlled studies, clinically relevant decreases in haemoglobin ( $> 15\%$  decrease from baseline resulting in values  $< 11 \text{ g/dl}$ ) were observed in 5.6% of bosentan-treated patients as compared with 2.6% of placebo-treated patients. In patients with pulmonary arterial hypertension treated with doses of 125 and 250 mg twice daily, clinically relevant decreases in haemoglobin occurred in 3.0% and 1.3% of the bosentan- and placebo-treated patients, respectively.

In the two studies in patients with digital ulcers, clinically relevant decreases in haemoglobin (decrease from baseline resulting in haemoglobin values  $< 10 \text{ g/dL}$ ) were observed in 4.2% of bosentan-treated patients (N = 167), compared with 3.1% of placebo-treated patients (N = 129).

In the post-marketing period cases of anaemia requiring red blood cell transfusion have been reported (see end of section 4.8).

### Post-Marketing Experience

The majority of adverse events reported during the post-marketing period have been similar to those reported in clinical studies.

Undesirable effects are ranked under headings of frequency using the following convention; very common ( $\geq 1/10$ ); common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $\leq 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10,000$  to  $\leq 1/1,000$ ); very rare ( $\leq 1/10,000$ ).

#### Gastrointestinal disorders:

Common: nausea.

Uncommon: vomiting, abdominal pain, diarrhoea.

#### Hepato-biliary disorders:

Uncommon: aminotransferase elevations associated with hepatitis and/or jaundice.

Rare: liver cirrhosis, liver failure

#### Skin and subcutaneous tissue disorders:

Uncommon: hypersensitivity reactions including dermatitis, pruritus and rash.

#### Immune system:

Rare: anaphylaxis and/or angioedema

#### Blood and lymphatic system disorders:

Common: anaemia or haemoglobin decreases, sometimes requiring red blood cell transfusion (see section 4.4)

Uncommon: thrombocytopenia

Rare: neutropenia, leukopenia

In the post-marketing period rare cases of unexplained hepatic cirrhosis were reported after prolonged therapy with Tracleer in patients with multiple co-morbidities and therapies with medicinal products. There have also been rare reports of liver failure. These cases reinforce the importance of strict adherence to the monthly schedule for monitoring of liver function for the duration of treatment with Tracleer (see section 4.4).

### Post-Marketing Experience

The majority of adverse events reported during the post-marketing period have been similar to those reported in clinical studies.

Undesirable effects are ranked under headings of frequency using the following convention; very common ( $\geq 1/10$ ); common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ); uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $\leq 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10,000$  to  $\leq 1/1,000$ ); very rare ( $\leq 1/10,000$ ).

#### Gastrointestinal disorders:

Common: nausea.

Uncommon: vomiting, abdominal pain, diarrhoea.

#### Hepato-biliary disorders:

Uncommon: aminotransferase elevations associated with hepatitis and/or jaundice.

Rare: liver cirrhosis, liver failure

#### Skin and subcutaneous tissue disorders:

Uncommon: hypersensitivity reactions including dermatitis, pruritus and rash.

#### Immune system:

Rare: anaphylaxis and/or angioedema

#### Blood and lymphatic system disorders:

Common: anaemia or haemoglobin decreases, sometimes requiring red blood cell transfusion (see section 4.4)

Uncommon: thrombocytopenia

Rare: neutropenia, leukopenia

In the post-marketing period rare cases of unexplained hepatic cirrhosis were reported after prolonged therapy with Tracleer in patients with multiple co-morbidities and therapies with medicinal products. There have also been rare reports of liver failure. These cases reinforce the importance of strict adherence to the monthly schedule for monitoring of liver function for the duration of treatment with Tracleer (see section 4.4).