

## ***VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Trocorderis przeznaczone do publicznej wiadomości***

### ***VI. 2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby***

#### Podwyższone ciśnienie krwi w naczyniach płucnych odprowadzających krew z serca

Badania wskazują, że samoistne nadciśnienie płucne występuje w 6,5–25 przypadkach na 1 mln osób, nadciśnienie płucne związane z chorobą tkanki łącznej w 2,3–15 przypadkach na 1 mln osób, a choroba serca związana z nadciśnieniem płucnym obecnym w chwili urodzenia w 1,7–12 przypadkach na 1 mln osób. 25–30% chorych jest w wieku powyżej 60 lat. Nadciśnienie płucne występuje około 2–3-krotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn.

#### Zmiany skórne w obrębie palców

Twardzina (zgrubienie, deformacja i owrzodzenie skóry) to choroba rzadka. Jej wystąpienie jest na ogół poprzedzone przez objaw Raynauda (schorzenie powodujące ból, odrętwienie, ziębnięcie i niebieskawą barwę palców), owrzodzenia palców (zmiany skórne na palcach) oraz zwapnienie (odkładanie się złogów wapnia). U 58% pacjentów cierpiących na tę rzadką chorobę prędzej czy później wystąpi przynajmniej jedna zmiana skórna w obrębie palców. W 32% przypadków owrzodzenia stają się trwałe, a u 25% pacjentów z twardziną występują więcej niż dwa ogniska owrzodzenia w obrębie palców.

### ***VI. 2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia***

- Podwyższone ciśnienie krwi w naczyniach płucnych

Badanie przeprowadzone z udziałem 213 chorych wykazało, że po 16 tygodniach leczenia pacjenci otrzymujący bosentan byli w stanie pokonać znacznie dłuższy dystans w 6-minutowym teście marszu niż pacjenci przyjmujący placebo (nieaktywna substancja). Test marszu jest narzędziem służącym do pomiaru zdolności pacjenta do wykonywania ćwiczeń fizycznych. Bosentan powodował także poprawę w zakresie oddychania (ocenianego w skali ilustrującej postrzeganie nasilenia duszności przez pacjenta) i wydłużał czas do zaostrzenia choroby.

W innym badaniu obserwowano wskaźnik zgonów w grupie 529 pacjentów z nadciśnieniem płucnym leczonych bosentanem w warunkach rzeczywistych. Jego uczestnicy byli starsi i cierpieli na bardziej zaawansowaną chorobę niż pacjenci biorący udział we wcześniejszych badaniach eksperymentalnych. U nieco ponad połowy pacjentów przyczyna choroby była nieustalona, a w przypadku pozostałych pacjentów przyczyna choroby była znana (choroba tkanki łącznej). Szacuje się, że każdego roku umiera 11,8 na 100 leczonych pacjentów z nadciśnieniem płucnym o nieznanym etiologii oraz 16,6 na 100 leczonych pacjentów z nadciśnieniem płucnym spowodowanym chorobą tkanki łącznej. Jest to liczba znacznie niższa od obserwowanej u chorych, którzy nie otrzymują leczenia. Zaobserwowano także, że do czynników wpływających na wskaźnik zgonów należy wiek oraz nasilenie choroby i jej przyczyna.

- Nadciśnienie płucne w następstwie twardziny (choroba, w której tkanka łączna, tj. materiał nadający tkankom wewnątrz organizmu ich kształt i wytrzymałość, staje się twarda lub zgrubiała) bez istotnego zbliźnowacenia tkanki płucnej

W przeglądzie wyników badania opisano 66 pacjentów z chorobą tkanki łącznej (przeważnie twardzina lub toczeń rumieniowaty) losowo przydzielonych do grupy przyjmującej bosentan lub placebo. U chorych leczonych bosentanem dystans w teście marszu był istotnie dłuższy niż u osób przyjmujących placebo. Dalszą obserwację 64 pacjentów, którzy otrzymywali bosentan, prowadzono w badaniu stanowiącym kontynuację badania pierwotnego. Po upływie 1 roku i 2 lat dalszego leczenia przy życiu pozostawało odpowiednio 85,9 i 72,4 na 100 pacjentów. Dodatkowego leczenia wymagała mniej niż 1/5 chorych. Autorzy badania stwierdzili, że długotrwała terapia bosentanem jest bezpieczna i skuteczna.

- Nadciśnienie płucne związane z wrodzoną (obecną w chwili narodzin) chorobą serca (np. przecieki systemowo-płucne i zaburzenia przepływu krwi przez serce)

Przeprowadzono badanie z udziałem 54 pacjentów z wadą serca powodującą nieprawidłowy przepływ krwi w organizmie (tzw. zespół Eisenmengera). 37 osób losowo przydzielono do grupy leczonej bosentanem, a 17 chorych przydzielono do grupy otrzymującej placebo przez 16 tygodni. U chorych leczonych bosentanem ciśnienie krwi w naczyniach płucnych spadło, a zdolność do wykonywania ćwiczeń uległa zwiększeniu, w porównaniu z osobami przyjmującymi placebo. 37 pacjentów, którzy ukończyli badanie, zakwalifikowano do badania dodatkowego, w ramach którego bosentan podawano przez 24 tygodnie. W momencie zakończenia badania dodatkowego zarówno u pacjentów pierwotnie leczonych bosentanem, jak i u chorych przyjmujących placebo dystans pokonywany w 6-minutowym teście marszu uległ wydłużeniu względem wartości obserwowanej w momencie zakończenia badania pierwotnego. Ten przedłużony okres obserwacji dowodzi skuteczności bosentanu w leczeniu zespołu Eisenmengera.

- Zmniejszenie liczby nowych owrzodzeń palców u pacjentów z twardziną (choroba, w której tkanka łączna, tj. materiał nadający tkankom wewnątrz organizmu ich kształt i wytrzymałość, staje się twarda lub zgrubiała) i obecne owrzodzenie palców

Przeprowadzono badanie z udziałem 188 pacjentów z twardziną i przynajmniej jednym owrzodzeniem palców, których losowo przydzielono do grup leczonych bosentanem lub placebo przez 20 tygodni. Po upływie 24 tygodni zauważono, że pacjenci leczeni bosentanem mieli o 30% mniej owrzodzeń palców niż pacjenci przyjmujący placebo. Efekty leczenia były większe u pacjentów z wyjściowo większą liczbą owrzodzeń palców. Nie stwierdzono różnicy we wskaźniku wyleczeń lub bólu odczuwanego przez pacjentów. Autorzy badania stwierdzili, że bosentan ogranicza występowanie nowych owrzodzeń palców u pacjentów z twardziną.

- Pewną poprawę wykazano także u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w II klasie. „II klasa” oznacza, że u pacjenta występuje niewielkie ograniczenie aktywności fizycznej

Przeprowadzono 6-miesięczne badanie z udziałem 185 pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym w II klasie. Pacjenci otrzymywali bosentan lub placebo (nieaktywna substancja). U pacjentów przyjmujących bosentan nastąpiła poprawa w zakresie dystansu pokonywanego w 6-minutowym teście marszu w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo.

### ***VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia***

#### ***Tętnicze nadciśnienie płucne***

Obecnie dostępne dane nie mówią nam nic na temat skuteczności bosentanu u dzieci. W dobrze kontrolowanych badaniach klinicznych nie ustalono optymalnej dawki podtrzymującej dla dzieci w wieku 2 lat i starszych. Ponadto doświadczenie kliniczne ze stosowania leku u dzieci w wieku poniżej 2 lat jest ograniczone.

#### **Twardzina układowa z obecnymi owrzodzeniami palców**

Obecnie dostępne dane nie mówią nam nic na temat skuteczności bosentanu u dzieci (brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności u dzieci w wieku poniżej 18 lat) oraz długiego stosowania (doświadczenie z kontrolowanych badań klinicznych w tym wskazaniu jest ograniczone do 6 miesięcy).

#### **Ciężkie tętnicze nadciśnienie płucne**

##### Stosowanie u pacjentów z ciężkim tętniczym nadciśnieniem płucnym

Obecnie dostępne dane nie mówią nam nic na temat skuteczności bosentanu w populacji pacjentów z ciężkim tętniczym nadciśnieniem płucnym. Nie ustalono skuteczności w tej grupie pacjentów. Należy rozważyć zmianę terapii na zalecaną dla pacjentów w ciężkim stadium choroby.

### Stosowanie u dzieci z zaburzeniami czynności nerek

Obecnie dostępne dane nie mówią nam nic na temat skuteczności bosentanu u dzieci z zaburzeniami czynności nerek. Nie ustalono skuteczności w tej grupie pacjentów.

#### VI. 2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

##### Istotne zidentyfikowane ryzyko

<b>Ryzyko</b>	<b>Dostępne informacje</b>	<b>Możliwość zapobiegania</b>
Toksyczne działanie na wątrobę (hepatotoksyczność)	<p>Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych związane ze stosowaniem bosentanu jest zależne od dawki. Zmiany poziomu enzymów wątrobowych występują na ogół w okresie pierwszych miesięcy leczenia, lecz mogą pojawić się także w późniejszym etapie terapii.</p> <p>Jeżeli stężenie enzymów wątrobowych ponad 3-krotnie przekroczy górną granicę normy (GGN), należy zmniejszyć dawkę bosentanu lub przerwać leczenie; wznowienie terapii bosentanem jest możliwe dopiero wówczas, gdy poziom enzymów wątrobowych powróci do stanu sprzed leczenia.</p> <p>W przypadku wystąpienia objawów uszkodzenia wątroby terapię bosentanem należy definitywnie zakończyć.</p>	<p>Tak, poprzez monitorowanie, w celu wykrycia wczesnych objawów uszkodzenia wątroby.</p> <p>Aktywność enzymów wątrobowych należy oznaczyć przed rozpoczęciem leczenia i kontrolować regularnie podczas leczenia.</p>
Wady rozwojowe u płodu (teratogenność)	<p>W badaniach na zwierzętach wykazano toksyczność reprodukcyjną (wady rozwojowe u zarodka i płodu). Stosowanie bosentanu jest przeciwwskazane u kobiet w ciąży i kobiet w wieku rozrodczym, które nie stosują niezawodnej metody antykoncepcji. Bosentan zmniejsza skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych (doustnych, w postaci zastrzyków, transdermalnych lub implantów), zatem konieczne jest stosowanie dodatkowej lub alternatywnej, niezawodnej metody antykoncepcji.</p> <p>Leczenie bosentanem można rozpocząć dopiero po uzyskaniu ujemnego wyniku testu ciążowego; testy ciążowe powinny być wykonywane regularnie podczas leczenia.</p>	<p>Tak, poprzez regularne wykonywanie testów ciążowych i stosowanie odpowiedniej metody antykoncepcji podczas terapii bosentanem.</p>

Zmniejszenie liczby nośników tlenu we krwi (obniżenie stężenia hemoglobiny)	Leczenie bosentanem jest związane z zależnym od dawki zmniejszeniem liczby nośników tlenu we krwi. Zjawisko to ulega ustabilizowaniu po upływie pierwszych tygodni leczenia. Liczbę nośników tlenu we krwi należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia i regularnie podczas leczenia. Ponadto może wystąpić zmniejszenie liczby czerwonych krwinek, czasem wymagające wykonania transfuzji czerwonych krwinek.	Tak, poprzez regularne oznaczanie liczby nośników tlenu we krwi.
Zmniejszenie liczby plemników	Przeprowadzono badanie opisujące wpływ bosentanu na czynność jąder u mężczyzn chorujących na tętnicze nadciśnienie płucne. Odnotowano niekorzystny wpływ na wytwarzanie plemników. U dzieci płci męskiej leczenie bosentanem może skutkować długotrwałym wpływem na płodność.  Podczas stosowania bosentanu obserwowano nieco zwiększoną częstość występowania zaniku kanalików nasiennych.	Tak, poprzez informowanie lekarzy o wystąpieniu tego zjawiska.

#### Istotne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Dostępne dane (włączając przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
Gromadzenie płynu w płucach związane ze skurczem i (lub) niedrożnością naczyń płucnych (obrzęk płuc związany z chorobą zarostową żył płucnych)	Podczas stosowania leków, które rozszerzają naczynia krwionośne i zapobiegają nadciśnieniu u pacjentów z chorobą zarostową żył płucnych, obserwowano przypadki gromadzenia płynu w płucach. W przypadku wystąpienia objawów gromadzenia płynu w płucach podczas stosowania bosentanu u pacjentów z tętniczym nadciśnieniem płucnym należy wziąć pod uwagę możliwość występowania choroby zarostowej żył płucnych.

<p>Interakcje z lekami metabolizowanymi przez enzymy CYP3A4 i CYP2C9, zwiększenie lub zmniejszenie aktywności tych enzymów (w tym hormonalne środki antykoncepcyjne, sildenafil i leki przeciwretrowirusowe)</p>	<p>Bosentan zwiększa aktywność enzymów CYP3A4 i CYP2C9. Podczas podawania jednocześnie z bosentanem stężenie leków metabolizowanych przez te enzymy będzie zmniejszone. Należy zmodyfikować dawki tych leków lub przerwać ich podawanie. Z tego względu nie należy podawać bosentanu jednocześnie z lekami takimi jak cyklosporyna A, takrolimus, sirolimus, glibenklamid, hormonalne środki antykoncepcyjne, warfaryna, symwastatyna i sildenafil.</p> <p>Bosentan jest metabolizowany przez enzymy CYP3A4 i CYP2C9. Zmniejszona aktywność tych enzymów może powodować zwiększenie stężenia bosentanu we krwi. Jednoczesne podawanie z flukonazolem, ketokonazolem, worykonazolem i lekami stosowanymi w leczeniu zakażenia wirusem HIV jest przeciwwskazane.</p> <p>Ryfampicyna zwiększa aktywność enzymów CYP3A4 i CYP2C0 oraz zmniejsza stężenie bosentanu we krwi, dlatego obu tych produktów nie należy podawać jednocześnie.</p>
<p>Zaburzenia czynności jąder i niepłodność u mężczyzn</p>	<p>Przeprowadzono badanie opisujące wpływ bosentanu na czynność jąder u mężczyzn chorujących na tętnicze nadciśnienie płucne. Odnotowano niekorzystny wpływ na wytwarzanie plemników. U dzieci płci męskiej leczenie bosentanem może skutkować długotrwałym wpływem na płodność.</p> <p>Podczas stosowania bosentanu obserwowano nieco zwiększoną częstość występowania zaniku kanalików nasiennych.</p>
<p>Zakażenia układu oddechowego u dzieci</p>	<p>Przeprowadzono badanie z udziałem pacjentów pediatrycznych, które wykazało, że zakażenia, należące do najczęstszych działań niepożądanych bosentanu, występowały z częstością 33%.</p>

### Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
<p>Stosowanie bosentanu z sildenafilem</p>	<p>Podawanie bosentanu jednocześnie z sildenafilem powodowało zwiększenie stężenia bosentanu.</p>
<p>Stosowanie u dzieci z zaburzeniami czynności nerek</p>	<p>Brak danych dotyczących stosowania u dzieci z zaburzeniami czynności nerek.</p>

### 2.5. Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Każdy produkt leczniczy posiada charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), która dostarcza lekarzom, farmaceutom i fachowym pracownikom opieki zdrowotnej szczegółowych informacji, w jaki sposób stosować produkt leczniczy oraz informuje o zagrożeniach i zaleceniach dotyczących minimalizacji tych zagrożeń. Skrócona wersja tego dokumentu, napisana potocznym językiem, dostarczana jest w formie ulotki dla pacjenta. Działania przedstawione w wyżej wymienionych dokumentach znane są jako rutynowe narzędzia minimalizacji ryzyka. W przypadku tego produktu leczniczego istnieją szczególne warunki i ograniczenia dotyczące jego bezpiecznego i skutecznego stosowania (dodatkowe działania minimalizujące ryzyko). Sposób ich wdrożenia w danym kraju zależy jednak od uzgodnień między wytwórcą a lokalnymi władzami.

Te dodatkowe czynności minimalizujące ryzyko dotyczą następujących zagrożeń:

## Toksyczne działanie na wątrobę (hepatotoksyczność)

<b>Zestaw dla lekarza zawierający broszurę dla lekarza</b> <b>Broszura dla pacjenta</b> <b>Karta ostrzeżeń dla pacjenta</b>
<u>Cel i uzasadnienie</u> Zrozumienie przez pacjentów i osoby przepisujące lek ryzyka hepatotoksyczności oraz procedur dotyczących odpowiedniego zarządzania ryzykiem w celu minimalizowania jego występowania i nasilenia.
<u>Proponowane działanie:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• Należy przekazać lekarzom broszurę zawierającą informacje na temat:<ul style="list-style-type: none"><li>– Przeciwwskazania do stosowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu umiarkowanym do ciężkiego.</li><li>– Konieczności wykonywania badań czynnościowych wątroby.</li><li>– Konieczności ścisłego monitorowania i modyfikacji dawki w przypadkach zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych do wartości 3-krotnie przekraczającej górną granicę normy (GGN).</li></ul></li><li>• Należy przekazać pacjentom broszurę zawierającą informacje na temat:<ul style="list-style-type: none"><li>– Konieczności regularnego wykonywania badań czynności wątroby.</li></ul></li><li>• Karta ostrzeżeń dla pacjenta zawierająca informacje na temat:<ul style="list-style-type: none"><li>– Konieczności wykonywania regularnych badań czynności wątroby.</li><li>– Konieczności wykonania dodatkowego badania krwi w kierunku czynności wątroby po zwiększeniu dawki.</li></ul></li></ul>

## Zmniejszenie liczby nośników tlenu we krwi (zmniejszenie stężenia hemoglobiny)

<b>Zestaw dla lekarza zawierający broszurę dla lekarza</b> <b>Broszura dla pacjenta</b>
<u>Cel i uzasadnienie</u> Zrozumienie przez pacjentów i osoby przepisujące lek ryzyka zmniejszenia stężenia hemoglobiny oraz procedur dotyczących odpowiedniego zarządzania ryzykiem w celu minimalizowania jego występowania i nasilenia.
<u>Proponowane działanie:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>• Należy przekazać lekarzom broszurę zawierającą informacje na temat:<ul style="list-style-type: none"><li>– Konieczności wykonywania regularnych badań krwi.</li></ul></li><li>• Należy przekazać pacjentom broszurę zawierającą informacje na temat:<ul style="list-style-type: none"><li>– _____ Konieczności wykonywania regularnych badań krwi.</li></ul></li></ul>

## Zmniejszenie liczby plemników

<b>Zestaw dla lekarza zawierający broszurę dla lekarza</b>
<u>Cel i uzasadnienie</u> Zrozumienie przez osoby przepisujące lek ryzyka zmniejszenia liczby plemników oraz procedur dotyczących odpowiedniego zarządzania ryzykiem w celu minimalizowania jego występowania

i nasilenia.
Proponowane działanie: <ul style="list-style-type: none"> <li>Należy przekazać lekarzom broszurę zawierającą informację, że leczenie bosentanem może być związane ze zmniejszeniem liczby plemników.</li> </ul>

**Interakcje z lekami metabolizowanymi przez enzymy CYP3A4 i CYP2C9, zwiększenie lub zmniejszenie aktywności tych enzymów (w tym z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, sildenafilem i lekami przeciwretrowirusowymi)**

<b>Zestaw dla lekarza zawierający broszurę dla lekarza</b> <b>Broszura dla pacjenta</b> <b>Karta ostrzeżeń dla pacjenta (dotyczy wyłącznie interakcji z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi)</b>
<u>Cel i uzasadnienie</u>  Zrozumienie przez pacjentów i osoby przepisujące lek ryzyka interakcji z ww. produktami leczniczymi oraz procedur dotyczących odpowiedniego zarządzania ryzykiem w celu minimalizowania jego występowania i nasilenia.
<u>Proponowane działanie:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Należy przekazać lekarzom broszurę zawierającą informacje na temat:             <ul style="list-style-type: none"> <li>Interakcji z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi</li> <li>Przeciwwskazania dla stosowania bosentanu jednocześnie z cyklosporyną.</li> </ul> </li> <li>Należy przekazać pacjentom broszurę zawierającą informacje na temat:             <ul style="list-style-type: none"> <li>Hormonalnych środków antykoncepcyjnych, które nie są skuteczne, jeżeli są stosowane jako jedyna metoda antykoncepcyjna podczas leczenia bosentanem</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Dotyczy wyłącznie interakcji z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Karta ostrzeżeń dla pacjenta zawierająca informacje na temat:             <ul style="list-style-type: none"> <li>Konieczności unikania zajścia w ciążę i stosowania skutecznych środków antykoncepcyjnych podczas terapii.</li> </ul> </li> </ul>

**Wady rozwojowe u płodu (teratogenność)**

<b>Zestaw dla lekarza zawierający broszurę dla lekarza</b> <b>Broszura dla pacjenta</b> <b>Karta ostrzeżeń dla pacjenta</b>
<u>Cel i uzasadnienie</u>  Zrozumienie przez pacjentów i osoby przepisujące lek ryzyka teratogenności oraz procedur dotyczących odpowiedniego zarządzania ryzykiem w celu minimalizowania jego występowania i nasilenia.

Proponowane działanie:

- Należy przekazać lekarzom broszurę zawierającą informacje na temat:
  - Przeciwwskazania do stosowania u kobiet w ciąży.
  - Konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji.
  - Konieczności wykonywania regularnych testów ciążowych.
  - Konieczności zgłaszania przypadków zajścia w ciążę.
- Należy przekazać pacjentom broszurę zawierającą informacje na temat:
  - Konieczności wykonywania regularnych testów ciążowych.
  - Konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji.
  - Konieczności pamiętania, że kobiety w ciąży nie mogą stosować tego leku.
- Karta ostrzeżeń dla pacjenta zawierająca informacje na temat:
  - Konieczności wykluczenia ciąży przed rozpoczęciem leczenia bosentanem oraz unikania zajścia w ciążę podczas terapii.
  - Konieczności stosowania dodatkowych lub alternatywnych metod antykoncepcji.
  - Konieczności wykonania testu ciążowego przed rozpoczęciem leczenia oraz regularnego wykonywania testów ciążowych podczas terapii.

**Zaburzenia czynności jąder i niepłodność u mężczyzn**

**Zestaw dla lekarza zawierający broszurę dla lekarza**

Cel i uzasadnienie

Zrozumienie przez osoby przepisujące lek ryzyka zaburzeń czynności jąder i niepłodności u mężczyzn oraz procedur dotyczących odpowiedniego zarządzania ryzykiem w celu minimalizowania jego występowania i nasilenia.

Proponowane działanie:

- Należy przekazać lekarzom broszurę zawierającą informację, że leczenie bosentanem może być związane z zaburzeniami czynności jąder i niepłodnością u mężczyzn.

**VI.2.6. Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu**

Obecnie nie są prowadzone ani planowane żadne porejestacyjne badania dotyczące bezpieczeństwa czy skuteczności bosentanu.



**VI.2.7. Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym**

Istotne zmiany wprowadzone w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym.

<b>Wersja</b>	<b>Data</b>	<b>Zagadnienie</b>	<b>Komentarze</b>
1.0	23/05/2014	<p><b>Istotne zidentyfikowane ryzyko:</b> Hepatotoksyczność; Zmniejszenie stężenia hemoglobiny; Zatrzymanie płynów; Interakcje z substratami, induktorami lub inhibitorami izoenzymów CYP3A4 i CYP2C9 cytochromu (CYP) P450</p> <p><b>Istotne potencjalne ryzyko:</b> Teratogenność; Obrzęk płuc związany z chorobą zarostową żył płucnych</p> <p><b>Brakujące informacje:</b> Długookresowe bezpieczeństwo i skuteczność w populacji pacjentów z owrzodzeniami palców; Stosowanie u dzieci</p>	
2.0	30/03/2015	<p><b>Istotne zidentyfikowane ryzyko:</b> Hepatotoksyczność; Teratogenność; Zmniejszenie stężenia hemoglobiny; Zmniejszenie liczby plemników;</p> <p><b>Istotne potencjalne ryzyko:</b> Obrzęk płuc związany z chorobą zarostową żył płucnych (PVOD); Interakcje z substratami, induktorami lub inhibitorami izoenzymów CYP3A4 i CYP2C9 cytochromu (CYP) P450 (w tym hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, sildenafilem i lekami przeciwretrowirusowymi); Zaburzenia czynności jąder i niepłodność u mężczyzn; Zakażenia układu oddechowego u dzieci;</p> <p><b>Brakujące informacje:</b> Jednoczesne stosowanie bosentanu z sildenafilem; Stosowanie u dzieci z zaburzeniami czynności nerek.</p>	Plan zarządzania ryzykiem zaktualizowano na podstawie raportu oceniającego z dnia 70. w procedurze: IS/H/0236-0237/001-002/DC z RMS Islandia.
3.0	08-06-2015	Brak zmian	Plan zarządzania ryzykiem zaktualizowano na podstawie raportu oceniającego z dnia 120. w procedurze: IS/H/0236-0237/001-002/DC z RMS Islandia.

4.0	17-07-2015	Brak zmian w wykazie zagadnień dotyczących bezpieczeństwa.	Plan zarządzania ryzykiem zaktualizowano na podstawie raportu oceniającego z dnia 180. w procedurze: IS/H/0236-0237/001-002/DC z RMS Islandia.
5.0	27-07-2016	Brak zmian w wykazie zagadnień dotyczących bezpieczeństwa.	Usunięcie ankiety dla fachowych pracowników opieki zdrowotnej.