



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

5 July 2021<sup>1</sup>  
EMA/PRAC/352690/2021  
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

## Nowa treść informacji o produkcie – fragmenty zaleceń PRAC dotyczących zgłoszeń – część 2

Przyjęte na posiedzeniu PRAC w dniach 7-10 czerwca 2021 r.

Informacje o produkcie leczniczym, zawarte w niniejszym dokumencie, pochodzą z dokumentu zatytułowanego „Zalecenia PRAC dotyczące zgłoszeń”, zawierającego pełną treść zaleceń PRAC dotyczących aktualizacji druków informacyjnych produktu leczniczego, a także pewne ogólne wskazówki odnoszące się do zgłoszeń. Dokument jest dostępny [tutaj](#) (wyłącznie w angielskiej wersji językowej).

Nowy tekst, który ma być dodany w drukach informacyjnych produktu, jest podkreślony. Bieżący tekst, który ma być usunięty, jest ~~przekreślony~~.

### 1. Ceftriakson – zapalenie wątroby (EPITT nr 19603)

#### Charakterystyka Produktu Leczniczego

##### 4.8. Działania niepożądane

W kategorii „Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych” klasyfikacji układów i narządów (SOC) z częstością występowania „częstość nieznaną”

##### Zapalenie wątroby<sup>c</sup>

##### Cholestatyczne zapalenie wątroby<sup>b,c</sup>

<sup>b</sup> Patrz punkt 4.4

<sup>c</sup> Zwykle ustępujące po odstawieniu ceftriaksonu

#### Ulotka dołączona do opakowania

##### 4. Możliwe działania niepożądane

---

<sup>1</sup> Expected publication date. The actual publication date can be checked on the webpage dedicated to [PRAC recommendations on safety signals](#).



„Częstość nieznana”

Dolegliwości związane z pęcherzykiem żółciowym i (lub) wątrobą, mogące powodować ból, nudności, wymioty, mdłości i wymioty, zażółcenie skóry, swędzenie, niezwykle ciemne zabarwienie moczu i stolce o barwie gliny.

## **2. Tofacytynib – poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE) i nowotwory złośliwe z wyjątkiem nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC) z badania klinicznego (EPITT nr 19382)**

### **Charakterystyka Produktu Leczniczego**

#### 4.2. Dawkowanie i sposób podawania

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych. Dane dotyczące pacjentów w wieku 75 lat i starszych są ograniczone. Stosowanie u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, patrz punkt 4.4.

#### 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

##### Stosowanie u pacjentów w wieku powyżej 65 lat

Biorąc pod uwagę zwiększone ryzyko ciężkich zakażeń, zawału mięśnia sercowego i nowotworów złośliwych, związanych ze stosowaniem tofacytynibu u pacjentów w wieku powyżej 65 lat, tofacytynib należy stosować u tych pacjentów tylko wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia (szczegółowe informacje przedstawiono poniżej w punkcie 4.4 i 5.1).

Przed rozpoczęciem leczenia tofacytynibem należy rozważyć ryzyko i korzyści z leczenia u pacjentów: [...]

- ~~w wieku powyżej 65 lat~~

Na ogół zakażenia występują częściej w populacji pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów z cukrzycą, należy więc zachować ostrożność podczas leczenia w tych grupach pacjentów (patrz punkt 4.8). U pacjentów w wieku powyżej 65 lat tofacytynib należy ~~rozważyć stosować~~ rozważyć stosować wyłącznie wtedy, gdy nie ma dostępnych odpowiednich alternatywnych ~~alternatywne metod leczenia~~ alternatywne metod leczenia (patrz punkt 5.1).

##### Reaktywacja wirusa

[...]

##### Poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (w tym zawał mięśnia sercowego)

U pacjentów przyjmujących tofacytynib obserwowano poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe.

W randomizowanym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa stosowania, przeprowadzonym po dopuszczeniu do obrotu z udziałem pacjentów z RZS w wieku 50 lat lub starszych, u których stwierdzono co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka zaburzeń sercowo-naczyniowych, podczas stosowania tofacytynibu zaobserwowano zwiększoną częstość występowania zawałów mięśnia sercowego w porównaniu do stosowania z inhibitorami TNF (patrz punkty 4.8 i 5.1). U pacjentów w wieku powyżej 65 lat, pacjentów palących wyroby tytoniowe obecnie lub w przeszłości oraz pacjentów

z innymi czynnikami ryzyka zaburzeń sercowo-naczyniowych tofacytynib należy stosować tylko wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia.

Nowotwory złośliwe oraz zaburzenia limfoproliferacyjne

Należy rozważyć ryzyko i korzyści z leczenia tofacytynibem przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów, u których występuje lub występował nowotwór złośliwy inny niż skutecznie wyleczony nieczerniakowy rak skóry (NRS) lub w przypadku rozważania kontynuacji leczenia tofacytynibem pacjentów, u których wystąpił nowotwór złośliwy. Istnieje prawdopodobieństwo, że tofacytynib negatywnie wpływa na mechanizmy układu odpornościowego, które chronią przed rozwojem nowotworów złośliwych.

U pacjentów leczonych tofacytynibem obserwowano przypadki występowania chłoniaka. U pacjentów z RZS, zwłaszcza z wysoce aktywną postacią choroby, może wystąpić większe (nawet kilkakrotnie) niż w populacji ogólnej ryzyko rozwoju chłoniaka. Nie wiadomo, czy tofacytynib wpływa na rozwój chłoniaka.

W badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu obserwowano przypadki występowania innych nowotworów złośliwych, między innymi raka płuca, raka piersi, czerniaka, raka prostaty i raka trzustki.

Wpływ tofacytynibu na rozwój i przebieg choroby nowotworowej nie jest znany.

Tofacytynib może wpływać na mechanizmy obronne organizmu przeciw nowotworom złośliwym.

W randomizowanym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa stosowania, przeprowadzonym po wprowadzeniu do obrotu z udziałem pacjentów z RZS w wieku 50 lat lub starszych i z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka zaburzeń sercowo-naczyniowych, podczas stosowania tofacytynibu zaobserwowano zwiększoną częstość występowania nowotworów złośliwych, z wyjątkiem NMSC, zwłaszcza raka płuca i chłoniaka, w porównaniu do stosowania z inhibitorami TNF (patrz punkty 4.8 i 5.1).

Nowotwory płuc i chłoniak u pacjentów leczonych tofacytynibem obserwowano również w innych badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu.

W badaniach klinicznych i w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów leczonych tofacytynibem obserwowano inne nowotwory, w tym między innymi raka piersi, czerniaka, raka gruczołu krokowego i raka trzustki.

U pacjentów w wieku powyżej 65 lat, pacjentów palących wyroby tytoniowe obecnie lub w przeszłości oraz pacjentów z innymi czynnikami ryzyka nowotworów (np. z obecnym lub przebyłym nowotworem złośliwym innym niż skutecznie leczony nieczerniakowy rak skóry), tofacytynib należy stosować tylko wtedy, gdy nie są dostępne odpowiednie alternatywne metody leczenia.

#### Ryzyko sercowo-naczyniowe

Pacjenci z RZS i ŁZS znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych. U pacjentów leczonych tofacytynibem należy stosować czynniki ryzyka (np. nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemię) zgodnie z podstawowymi standardami opieki zdrowotnej

#### 4.8. Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w ciągu pierwszych 3 miesięcy badań klinicznych kontrolowanych metodą podwójnie ślepej próby, z zastosowaniem placebo lub MTX były: bóle głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, biegunka, nudności i nadciśnienie (patrz tabela 6: Działania niepożądane, na podstawie wszystkich okresów trwania badania).

Klasyfikacja układów i narządów (SOC): Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Częstość nieznana: rak płuca

Rzadko: chłoniak

Klasyfikacja układów i narządów: Zaburzenia serca

Częstość nieznana: zawał mięśnia sercowego

#### Reumatoidalne zapalenie stawów

W szeroko zakrojonym badaniu klinicznym z randomizacją oceniającym bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego po jego wprowadzeniu do obrotu z udziałem pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w wieku 50 lat i starszych z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, częstość występowania ŻChZZ była większa i zależna od dawki u pacjentów leczonych tofacytynibem niż u pacjentów leczonych inhibitorami TNF. Większość tych zdarzeń miała ciężki przebieg, a niektóre z nich zakończyły się zgonem. W okresowej analizie bezpieczeństwa stosowania częstość występowania (95% CI) ZP u pacjentów leczonych tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę, tofacytynibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę i inhibitorami TNF wyniosła, odpowiednio, 0,54 (0,32–0,87), 0,27 (0,12–0,52) i 0,09 (0,02–0,26) pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat. W porównaniu z grupą leczoną inhibitorami TNF współczynnik hazardu (HR) dla ZP wyniósł, odpowiednio, 5,96 (1,75–20,33) i 2,99 (0,81–11,06) dla tofacytynibu w dawce 10 mg dwa razy na dobę i tofacytynibu w dawce 5 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 5.1).

W analizie podgrup u pacjentów z czynnikami ryzyka ŻChZZ w wyżej wspomnianej okresowej analizie badania ryzyko ZP było jeszcze większe. W porównaniu z grupą leczoną inhibitorami TNF współczynnik hazardu dla ZP wyniósł, odpowiednio, 9,14 (2,11–39,56) w grupie leczonej tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę i 3,92 (0,83–18,48) w grupie leczonej tofacytynibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę.

#### Zawał mięśnia sercowego

##### Reumatoidalne zapalenie stawów

W szeroko zakrojonym (N=4362) randomizowanym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa stosowania po dopuszczeniu do obrotu, z udziałem pacjentów z RZS w wieku 50 lat lub starszych z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, częstość występowania (95% CI) zawału mięśnia sercowego bez skutku śmiertelnego podczas stosowania tofacytynibu w dawce 5 mg dwa razy na dobę, tofacytynibu w dawce 10 mg dwa razy na dobę i inhibitorów TNF wynosiła odpowiednio 0,37 (0,22; 0,57), 0,33 (0,19; 0,53) i 0,16 (0,07; 0,31) pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat. U pacjentów leczonych tofacytynibem wystąpiło kilka przypadków zawału mięśnia sercowego zakończonych zgonem, podobnie jak u pacjentów leczonych inhibitorami TNF (patrz punkty 4.4 i 5.1). Podczas badania konieczna była obserwacja co najmniej 1500 pacjentów przez 3 lata.

#### Nowotwory złośliwe z wyjątkiem NMSC

##### Reumatoidalne zapalenie stawów

W szeroko zakrojonym (N=4362) randomizowanym badaniu dotyczącym bezpieczeństwa stosowania po dopuszczeniu do obrotu, z udziałem pacjentów z RZS w wieku 50 lat lub starszych z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych, częstość występowania (95% CI) raka płuca podczas stosowania tofacytynibu w dawce 5 mg dwa razy na dobę, tofacytynibu w dawce 10 mg dwa razy na dobę i inhibitorów TNF wynosiła odpowiednio 0,23 (0,12; 0,40), 0,32 (0,18; 0,51) i 0,13 (0,05; 0,26) pacjenta na 100 pacjentolat (patrz punkty 4.4 i 5.1). Podczas badania konieczna była obserwacja co najmniej 1500 pacjentów przez 3 lata.

Częstość występowania (95% CI) chłoniaka podczas stosowania tofacytynibu w dawce 5 mg dwa razy na dobę, tofacytynibu w dawce 10 mg dwa razy na dobę i inhibitorów TNF wynosiła odpowiednio 0,07 (0,02; 0,18), 0,11 (0,04; 0,24) i 0,02 (0,00; 0,10) pacjenta ze zdarzeniami na 100 pacjentolat (patrz punkty 4.4 i 5.1).

#### 5.1. Właściwości farmakodynamiczne

##### Długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa

Badanie ORAL Surveillance (A3921133) ~~jest~~ było szeroko zakrojonym (N = 4362), nadal trwającym badaniem klinicznym z randomizacją i aktywną grupą kontrolną, prowadzonym w celu oceny bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego po jego wprowadzeniu do obrotu z udziałem pacjentów z reumatoidalnym zapaleniem stawów w wieku ~~co najmniej~~ 50 lat i starszych z co najmniej jednym dodatkowym czynnikiem ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych (do czynników ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych zalicza się: aktualne palenie tytoniu, rozpoznane nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, przedwczesna choroba niedokrwienna serca w wywiadzie rodzinnym, choroba wieńcowa w

wywiadzie, w tym przebyty zabieg rewaskularyzacji, pomostowanie tętnic wieńcowych, zawał mięśnia sercowego, zatrzymanie akcji serca, niestabilna dławica piersiowa, ostry zespół wieńcowy i występowanie zmian pozastawowych związanych z RZS, np. guzków reumatoidalnych, zespołu Sjögrena, niedokrwiłości chorób przewlekłych, objawów ze strony płuc). Pacjenci musieli przyjmować stałą dawkę metotreksatu na początku badania; w trakcie badania dozwolone było dostosowanie dawki.

Pacjentów zrandomizowano w stosunku 1:1:1 do grupy otwartej otrzymującej tofacytynib w dawce 10 mg dwa razy na dobę, tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę lub inhibitor TNF (inhibitorem TNF był albo etanercept podawany w dawce 50 mg raz na tydzień, albo adalimumab w dawce 40 mg co drugi tydzień). Pierwszorzędowe punkty końcowe to: stwierdzone nowotwory złośliwe [z wyjątkiem nieczerniakowych nowotworów złośliwych skóry (NMSC)] i stwierdzone poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE); łączna częstość występowania i statystyczna ocena punktów końcowych ~~sa~~ były zaślepiene. ~~Jest~~ Było to badanie oparte na zdarzeniach. Jednym z wymogów prowadzenia tego badania była obserwacja co najmniej 1500 pacjentów przez okres 3 lat. Leczenie tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę w ramach badania ~~zostało przerwane~~ przerwano z powodu zależnego od dawki zwiększonego ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ), a pacjentom z tej grupy badania zmieniono dawkę na 5 mg dwa razy na dobę. W przypadku pacjentów z grupy leczenia tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę dane zebrane przed zmianą i po zmianie dawki zostały przeanalizowane w ich pierwotnie randomizowanej grupie leczenia.

Badanie nie spełniło kryterium „non-inferiority” dla głównego porównania skojarzonych dawek tofacytynibu z inhibitorem TNF, ponieważ górna granica 95% CI dla HR przekroczyła wcześniej określone kryterium „non-inferiority” o wartości 1,8 dla ocenianych MACE i ocenianych nowotworów złośliwych z wyjątkiem NMSC.

Poniżej przedstawiono ostateczne wyniki dla MACE, zawału mięśnia sercowego, nowotworów złośliwych z wyjątkiem NMSC, raka płuca i chłoniaka dla każdej randomizowanej grupy leczenia. Przedstawiono wyniki okresowej analizy bezpieczeństwa (2019 r.) w odniesieniu do ŻChZZ, poważnych zakażeń i śmiertelności.

#### MACE (w tym zawał mięśnia sercowego)

U pacjentów leczonych tofacytynibem obserwowano zwiększenie, w porównaniu z leczeniem inhibitorem TNF, częstości występowania niezakończonego zgonem zawału mięśnia sercowego.

Tabela 12: Częstość występowania i współczynnik ryzyka dla MACE i zawału mięśnia sercowego

	<u>Tofacytynib, 5 mg dwa razy na dobę</u>	<u>Tofacytynib, 10 mg dwa razy na dobę<sup>a</sup></u>	<u>Wszystkie dawki tofacytynibu<sup>b</sup></u>	<u>Inhibitor TNF (TNFi)</u>
<u>MACE<sup>c</sup></u>				
<u>IR (95% CI) na 100 PY</u>	0,91 (0,67; 1,21)	1,05 (0,78; 1,38)	0,98 (0,79; 1,19)	0,73 (0,52; 1,01)
<u>HR (95% CI) vs TNFi</u>	1,24 (0,81; 1,91)	1,43 (0,94; 2,18)	1,33 (0,91; 1,94)	
<u>MI ze skutkiem śmiertelnym<sup>c</sup></u>				
<u>IR (95% CI) na 100 PY</u>	0,00 (0,00; 0,07)	0,06 (0,01; 0,18)	0,03 (0,01; 0,09)	0,06 (0,01; 0,17)
<u>HR (95% CI) vs TNFi</u>	0,00 (0,00; Inf)	1,03 (0,21; 5,11)	0,50 (0,10; 2,49)	
<u>MI bez skutku śmiertelnego<sup>c</sup></u>				
<u>IR (95% CI) na 100 PY</u>	0,37 (0,22; 0,57)	0,33 (0,19; 0,53)	0,35 (0,24; 0,48)	0,16 (0,07; 0,31)
<u>HR (95% CI) vs TNFi</u>	2,32 (1,02; 5,30)	2,08 (0,89; 4,86)	2,20 (1,02; 4,75)	

<sup>a</sup> Grupa leczona tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę obejmuje dane od pacjentów, u których w wyniku modyfikacji badania zmieniono leczenie tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę na tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę.

<sup>b</sup> Skojarzone leczenie tofacytynibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę i tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę.

<sup>c</sup> Na podstawie zdarzeń występujących w trakcie leczenia lub w ciągu 60 dni od przerwania leczenia.

Skróty: MACE = poważne niepożądane zdarzenia sercowo-naczyniowe, MI = zawał mięśnia sercowego, TNF = czynnik martwicy nowotworu, IR = częstość występowania, HR = współczynnik ryzyka, CI = przedział ufności, PY = pacjentolata, Inf = nieskończoność

Następujące czynniki predykcyjne rozwoju zawału mięśnia sercowego (ze skutkiem śmiertelnym i bez skutku śmiertelnego) zidentyfikowano z zastosowaniem modelu wielozmiennego Coxa z selekcją

wsteczna: wiek  $\geq$  65 lat, płeć męska, palenie tytoniu obecnie lub w przeszłości, cukrzyca w wywiadzie oraz choroba wieńcowa w wywiadzie (która obejmuje zawał mięśnia sercowego, chorobę wieńcowa, stabilną dusznicę bolesną lub zabiegi w obszarze tętnic wieńcowych) (patrz punkty 4.4 i 4.8).

#### Nowotwory złośliwe

U pacjentów leczonych tofacytynibem zaobserwowano zwiększenie, w porównaniu do leczenia inhibitorem TNF, występowania nowotworów złośliwych z wyjątkiem NMSC, zwłaszcza raka płuca i chłoniaka.

Tabela 13: Częstość występowania i współczynnik ryzyka dla nowotworów złośliwych z wyjątkiem NMSC<sup>a</sup>

	<i><b>Tofacytynib, 5 mg dwa razy na dobę</b></i>	<i><b>Tofacytynib, 10 mg dwa razy na dobę<sup>b</sup></b></i>	<i><b>Wszystkie dawki tofacytynibu<sup>c</sup></b></i>	<i><b>Inhibitor TNF (TNFi)</b></i>
<i><b>Nowotwory złośliwe z wyjątkiem NMSC</b></i>				
<i><b>IR (95% CI) na 100 PY</b></i>	1,13 (0,87; 1,45)	1,13 (0,86; 1,45)	1,13 (0,94; 1,35)	0,77 (0,55; 1,04)
<i><b>HR (95% CI) vs TNFi</b></i>	1,47 (1,00; 2,18)	1,48 (1,00; 2,19)	1,48 (1,04; 2,09)	
<i><b>Rak płuca</b></i>				
<i><b>IR (95% CI) na 100 PY</b></i>	0,23 (0,12; 0,40)	0,32 (0,18; 0,51)	0,28 (0,19; 0,39)	0,13 (0,05; 0,26)
<i><b>HR (95% CI) vs TNFi</b></i>	1,84 (0,74; 4,62)	2,50 (1,04; 6,02)	2,17 (0,95; 4,93)	
<i><b>Chłoniak</b></i>				
<i><b>IR (95% CI) na 100 PY</b></i>	0,07 (0,02; 0,18)	0,11 (0,04; 0,24)	0,09 (0,04; 0,17)	0,02 (0,00; 0,10)
<i><b>HR (95% CI) vs TNFi</b></i>	3,99 (0,45; 35,70)	6,24 (0,75; 51,86)	5,09 (0,65; 39,78)	

<sup>a</sup> Na podstawie zdarzeń występujących w trakcie leczenia lub po jego przerwaniu aż do końca badania

<sup>b</sup> Grupa leczenia tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę obejmuje dane od pacjentów, u których w wyniku modyfikacji badania zmieniono leczenie tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę na tofacytynib w dawce 5 mg dwa razy na dobę.

<sup>c</sup> Skojarzone leczenie tofacytynibem w dawce 5 mg dwa razy na dobę i tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę.

Skróty: NMSC = nieczerniakowy nowotwór złośliwy skóry. TNF = czynnik martwicy nowotworu. IR = częstość występowania. HR = współczynnik ryzyka. CI = przedział ufności. PY = pacjentolata

Zidentyfikowano następujące czynniki predykcyjne rozwoju nowotworów złośliwych z wyjątkiem NMSC z zastosowaniem modelu wielozmiennego Coxa z selekcją wsteczna: wiek  $\geq$  65 lat oraz palenie tytoniu obecnie lub w przeszłości (patrz punkty 4.4 i 4.8).

#### Ciężkie zakażenia

W analizie okresowej ciężkich zakażeń częstość występowania ciężkich zakażeń niezakończonych zgonem (95% CI) na 100 pacjentolat wyniosła, odpowiednio, 3,51 (2,93–4,16), 3,35 (2,78–4,01) i 2,79 (2,28–3,39) w grupie leczonej tofacytynibem w dawce 10 mg dwa razy na dobę, w dawce 5 mg dwa razy na dobę i inhibitorami TNF. W badaniu A3921133 ryzyko wystąpienia ciężkich (zakończonych i niezakończonych zgonem) zakażeń było jeszcze większe u pacjentów w wieku powyżej 65 lat niż u młodszych pacjentów.

#### **Ulotka dołączona do opakowania**

##### 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku XELJANZ

##### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku XELJANZ należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą:

[...]

- jeśli pacjent jest w wieku powyżej 65 lat, u pacjenta występował jakikolwiek nowotwór, a także jeśli pacjent pali wyroby tytoniowe obecnie lub w przeszłości. Lek XELJANZ może zwiększać ryzyko zachorowania na niektóre nowotwory. U pacjentów leczonych lekiem XELJANZ występowały nowotwory białych krwinek, rak płuca chłoniaka i inne nowotwory (takie jak rak piersi płuca, czerniak,



rak prostaty i trzustki). Jeśli u pacjenta pojawi się nowotwór podczas przyjmowania leku XELJANZ, lekarz podejmie decyzję, czy należy zaprzestać terapii lekiem XELJANZ.

[...]

- jeśli u pacjenta występują choroby serca, duże ciśnienie krwi lub duże stężenie cholesterolu, a także jeśli pacjent obecnie pali lub w przeszłości palił wyroby tytoniowe.

Zgłaszano przypadki pacjentów leczonych lekiem XELJANZ, u których powstały zakrzepy krwi w płucach lub żyłach. Lekarz oceni ryzyko tworzenia się zakrzepów krwi w płucach lub żyłach pacjenta i ustali, czy leczenie lekiem XELJANZ jest dla niego odpowiednie. Lekarz może zdecydować, że leczenie lekiem XELJANZ nie jest dla pacjenta właściwe, jeśli u pacjenta występowały problemy z tworzeniem się zakrzepów krwi w płucach i żyłach lub istnieje zwiększone ryzyko tworzenia się zakrzepów (na przykład jeśli pacjent ma znaczną nadwagę, choruje na nowotwór złośliwy, choroby serca, cukrzycę, przeżył zawał serca (w ciągu ostatnich 3 miesięcy), był niedawno poddany dużemu zabiegowi chirurgicznemu, stosuje hormonalne środki antykoncepcyjne i (lub) hormonalną terapię zastępczą, wykryto u niego lub jego bliskich krewnych wadę krzepnięcia krwi), jeśli jest w podeszłym wieku lub obecnie pali lub w przeszłości palił tytoń.

Zgłaszano przypadki pacjentów przyjmujących lek XELJANZ, u których wystąpiły zaburzenia czynności serca, w tym z zawał mięśnia sercowego. Lekarz oceni ryzyko wystąpienia choroby serca i określi, czy stosowanie leku XELJANZ jest odpowiednie dla danego pacjenta. Należy bezzwłocznie powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta wystąpią subiektywne lub obiektywne objawy zawału serca, w tym silny ból lub ucisk w klatce piersiowej (mogący rozprzestrzeniać się na ramiona, żuchwę, szyję, plecy), duszność, zimny pot, oszołomienie lub nagle zawroty głowy.

Pacjenci w podeszłym wieku

[...]

Pacjenci w wieku 65 lat i starsi mogą być bardziej narażeni na wystąpienie zakażeń, zawału mięśnia sercowego i niektórych rodzajów raka. Lekarz może uznać, że lek XELJANZ nie jest odpowiedni dla pacjenta.

#### 4. Możliwe działania niepożądane

Możliwe ciężkie działania niepożądane

[...]

Notowano również występowanie raka płuca, nowotworu białych krwinek i zawału mięśnia sercowego.

[...]

Objawy zawału mięśnia sercowego (niezbyt często) obejmują:

- silny ból lub ucisk w klatce piersiowej (mogący rozprzestrzeniać się na ramiona, żuchwę, szyję, plecy)
- duszności
- zimny pot
- oszołomienie lub nagle zawroty głowy

Niezbyt często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób): rak płuca [...]

Rzadko (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 1000 osób): zakażenie krwi (posocznica), chłoniak (nowotwór białych krwinek) [...]