



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

5 July 2021¹
EMA/PRAC/352692/2021 Corr^{2 3}
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Text nou în informațiile referitoare la produs – Extrase din recomandările PRAC privind semnalele – Partea 2

Adoptat la reuniunea PRAC din 7-10 iunie 2021

Textul informațiilor referitoare la medicament din acest document este extras din documentul intitulat „Recomandările PRAC privind semnalele” care conține textul integral al recomandărilor PRAC pentru actualizarea informațiilor referitoare la medicament, precum și câteva indicații generale privind abordarea semnalelor. Se găsește [aici](#) (numai în limba engleză).

Textul nou adăugat la informațiile despre medicament este subliniat. Textul care trebuie eliminat este ~~țaiat~~.

1. Ceftriaxonă – Hepatită (EPITT nr. 19603)

Rezumatul caracteristicilor produsului

4.8. Reacții adverse

La clasificarea pe aparate, sisteme și organe (ASO), Tulburări hepatobiliare, cu frecvență „necunoscută”

Hepatită^c

Hepatită colestatică^{b,c}

^b Vezi pct. 4.4

^c De obicei reversibilă după oprirea tratamentului cu ceftriaxonă

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

² The Romanian translation of the tofacitinib product information was revised in line with the original English text on 12 August 2021 (pages 2-7).

³ The Romanian translation of the tofacitinib product information was further revised on 23 September 2021 (pages 2-7).



Prospectul

4. Reacții adverse posibile

La frecvență „necunoscută”

Probleme ale vezicii biliare și/sau ale ficatului, care pot cauza durere, greață, vărsături, senzație de rău și stare de rău, îngălbenirea pielii, mâncărimi, urină neobișnuit de închisă la culoare și scaune de culoarea argilei.

2. Tofacitinib – Evenimente adverse cardiovasculare majore (MACE) și neoplazii, altele decât cancerul de piele non-melanom (CPNM), dintr-un studiu clinic (EPITT nr. 19382)^{4 5}

Rezumatul caracteristicilor produsului

4.2. Doze și mod de administrare

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste. Există date limitate despre pacienții cu vârsta de 75 de ani și peste. Vezi pct. 4.4 pentru Utilizarea la pacienții cu vârsta peste 65 de ani.

4.4. Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Utilizarea la pacienți cu vârsta peste 65 de ani

Având în vedere riscul crescut de infecții grave, infarct miocardic și neoplazii asociate cu tofacitinib la pacienții cu vârsta peste 65 de ani, tofacitinib trebuie administrat la acești pacienți numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate (vezi detalii suplimentare la pct. 4.4 și 5.1).

Riscurile și beneficiile tratamentului trebuie avute în vedere înainte de inițierea tratamentului cu tofacitinib, la pacienții:

[...]

- care au vârsta peste 65 de ani

Deoarece, în general, există o incidență mai mare a infecțiilor la grupele de pacienți vârstnici și la diabetici trebuie utilizate precauții atunci când sunt tratați vârstnicii și pacienții cu diabet (vezi punctul 4.8). La pacienții cu vârsta peste 65 de ani, tofacitinib trebuie avut în vedere administrat numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate (vezi pct. 5.1).

Reactivare virală

[...]

Evenimente adverse cardiovasculare majore (inclusiv infarct miocardic)

La pacienții cărora li s-a administrat tofacitinib au fost observate evenimente adverse cardiovasculare majore (MACE).

⁴ The Romanian translation of the tofacitinib product information was revised in line with the original English text on 12 August 2021.

⁵ The Romanian translation of the tofacitinib product information was further revised on 23 September 2021.

Într-un studiu randomizat, efectuat după autorizarea de punere pe piață, pentru evaluarea profilului de siguranță, care a inclus pacienți cu PR cu vârsta de 50 de ani și peste și care aveau cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, s-a observat o incidență crescută a infarctului miocardic la pacienții tratați cu tofacitinib, comparativ cu pacienții tratați cu inhibitori de TNF (vezi pct. 4.8 și 5.1). La pacienții cu vârsta peste 65 de ani, la pacienții fumători actuali sau care au fumat în trecut și la pacienții cu alți factori de risc cardiovascular, tofacitinib ar trebui administrat numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate.

Neoplazie și tulburare limfoproliferativă

Riscurile și beneficiile tratamentului cu tofacitinib trebuie avute în vedere înainte de inițierea tratamentului la pacienții cu neoplazie curentă sau anterioară de neoplazie, alta decât cancerul de piele non-melanom (CPNM) tratat cu succes sau când se vizează continuarea administrării tofacitinibului la pacienții care dezvoltă o neoplazie. Există posibilitatea ca tofacitinibul să afecteze sistemul imunitar al gazdei împotriva neoplaziilor.

La pacienții tratați cu tofacitinib au fost observate limfoame. Pacienții cu PR, în special cei cu boală extrem de activă pot să aibă un risc mai mare (până la de câteva ori) decât populația generală pentru dezvoltarea limfomului. Efectul tofacitinibului asupra dezvoltării limfomului este incert.

În studii clinice și după punerea pe piață au fost observate alte neoplazii, inclusiv, dar nu limitat la, cancer pulmonar, cancer mamar, melanom, cancer de prostată și cancer pancreatic.

Efectul tofacitinibului asupra dezvoltării și evoluției neoplaziilor nu este cunoscut.

Tofacitinib poate să afecteze sistemul imunitar al gazdei, de apărare împotriva neoplaziilor.

Într-un studiu randomizat, efectuat după autorizarea de punere pe piață, pentru evaluarea profilului de siguranță, care a inclus pacienți cu PR cu vârsta de 50 de ani și peste și care aveau cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, s-a observat o incidență crescută a neoplaziilor, altele decât cancerul de piele non-melanom (CPNM), în special a cancerului pulmonar și a limfomului, la pacienții tratați cu tofacitinib comparativ cu pacienții tratați cu inhibitori de TNF (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Cancere pulmonare și limfom la pacienții tratați cu tofacitinib, au fost observate și în alte studii clinice și după punerea sa pe piață.

În studiile clinice și după punerea pe piață au fost observate alte afecțiuni maligne la pacienții tratați cu tofacitinib, inclusiv, dar fără a se limita la cancer mamar, melanom, cancer de prostată și cancer pancreatic.

La pacienții cu vârsta peste 65 de ani, pacienții fumători actuali sau care au fumat în trecut și pacienții cu alți factori de risc pentru malignități (de exemplu, neoplazie curentă sau anterioară de neoplazie, altele decât cancerul de piele non-melanom tratat cu succes), tofacitinib ar trebui administrat numai dacă nu sunt disponibile alternative de tratament adecvate.

Risc cardiovascular

Pacienții cu PR au un risc crescut de tulburări cardiovasculare. La pacienții tratați cu tofacitinib, factorii de risc (de exemplu, hipertensiune arterială, hiperlipidemie) trebuie să fie controlați ca parte din standardul obișnuit de îngrijire

4.8. Reacții adverse

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în timpul primelor 3 luni în studii clinice dublu orb, controlate cu placebo sau MTX au fost cefalee, infecții ale tractului respirator superior, nazofaringită, diaree, greață și hipertensiune arterială (vezi Tabelul 6, Reacții adverse [RA] pe baza tuturor duratelor de studiu).

CASO: Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)

Mai puțin frecvente: Cancer pulmonar

Rare: Limfom

CASO: Tulburări cardiace
Mai puțin frecvente: Infarct miocardic

Poliartrită reumatoidă

Într-un studiu de mari dimensiuni, randomizat, efectuat după autorizarea de punere pe piață, pentru supravegherea siguranței la pacienți cu poliartrită reumatoidă care aveau vârsta de 50 de ani sau peste și aveau cel puțin un factor de risc cardiovascular (CV) suplimentar, TEV a fost observat cu o incidență crescută și dependent de doză, la pacienții tratați cu tofacitinib, comparativ cu inhibitorii de TNF. Majoritatea acestor evenimente au fost grave și unele au dus la deces. Într-o analiză intermediară privind profilul de siguranță, ratele incidenței (ÎI 95 %) pentru EP pentru tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și inhibitorii de TNF au fost de 0,54 (0,32-0,87), 0,27 (0,12-0,52) și, respectiv, 0,09 (0,02-0,26) pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani. Comparativ cu inhibitorii de TNF, rata hazardului (Hazard Ratio, HR) pentru EP a fost de 5,96 (1,75-20,33) și 2,99 (0,81-11,06) pentru tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și, respectiv, tofacitinib 5 mg de două ori pe zi (vezi pct. 5.1).

Într-o analiză de subgrup la pacienți cu factori de risc pentru TEV din analiza intermediară mai sus menționată din studiu, riscul pentru EP a fost și mai crescut. Comparativ cu inhibitorii de TNF, HR pentru EP a fost de 9,14 (2,11-39,56) pentru tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și 3,92 (0,83-18,48) pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi.

Infarct miocardic

Poliartrită reumatoidă

Într-un studiu de mari dimensiuni (N=4.362) randomizat, efectuat după autorizarea de punere pe piață, pentru evaluarea profilului de siguranță, care a inclus pacienți cu PR cu vârsta de 50 de ani și peste și care aveau cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, ratele de incidență (ÎI 95 %) pentru infarctul miocardic non-fatal pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și inhibitorii de TNF au fost de 0,37 (0,22, 0,57), 0,33 (0,19, 0,53) și, respectiv, 0,16 (0,07, 0,31) pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani. Au fost raportate puține cazuri de infarct miocardic fatal, cu rate similare la pacienții tratați cu tofacitinib comparativ cu inhibitorii de TNF (vezi pct. 4.4 și 5.1). Studiul a necesitat urmărirea a cel puțin 1.500 de pacienți timp de 3 ani.

Neoplazii, altele decât CPNM

Poliartrită reumatoidă

Într-un studiu de mari dimensiuni (N=4.362) randomizat, efectuat după autorizarea de punere pe piață, pentru evaluarea profilului de siguranță care a inclus pacienți cu PR cu vârsta de 50 de ani și peste și care aveau cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar, ratele de incidență (ÎI 95 %) pentru cancerul pulmonar pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și inhibitorii de TNF au fost de 0,23 (0,12, 0,40), 0,32 (0,18, 0,51) și, respectiv, 0,13 (0,05, 0,26) pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani (vezi pct. 4.4 și 5.1). Studiul a necesitat urmărirea a cel puțin 1.500 de pacienți timp de 3 ani.

Ratele de incidență (ÎI 95 %) pentru limfom pentru tofacitinib 5 mg de două ori pe zi, tofacitinib 10 mg de două ori pe zi și inhibitorii de TNF au fost de 0,07 (0,02, 0,18), 0,11 (0,04, 0,24) și, respectiv, 0,02 (0,00, 0,10) pacienți cu evenimente la 100 pacient-ani (vezi pct. 4.4 și 5.1).

5.1. Proprietăți farmacodinamice

Date de siguranță controlate pe termen lung

Studiul ORAL Surveillance (A3921133) este a fost un studiu de mari dimensiuni (N=4362), randomizat, controlat activ, efectuat după autorizarea de punere pe piață, pentru supravegherea siguranței la pacienții cu poliartrită reumatoidă care aveau vârsta de cel puțin 50 de ani sau peste și care aveau cel puțin un factor de risc cardiovascular suplimentar (factorii de risc CV definiți ca: fumător curent de țigarete, diagnostic de hipertensiune arterială, diabet zaharat, antecedente familiale de boală coronariană prematură, antecedente de boală arterială coronariană, inclusiv antecedente de proceduri de revascularizare, bypass de artere coronare, infarct miocardic, stop cardiac, angină instabilă, sindrom coronarian acut și prezența de boală extra-articulară asociată cu PR, de exemplu noduli, sindrom Sjögren, anemia din bolile cronice, manifestări pulmonare). Pacienții trebuiau să fie în

tratament cu o doză stabilă de metotrexat la intrarea în studiu; ajustarea dozei a fost permisă în timpul studiului.

Pacienții au fost randomizați în regim deschis pe tofacitinib 10 mg de două ori pe zi, tofacitinib 5 mg de două ori pe zi sau un inhibitor de TNF (inhibitorul de TNF a fost fie etanercept 50 mg o dată pe săptămână, fie adalimumab 40 mg o dată la două săptămâni) într-un raport 1:1:1. Criteriile finale co-principale de evaluare ~~sunt~~ au fost malignitățile atribuite excluzând CPNM și evenimentele adverse cardiovasculare majore atribuite (MACE); incidența cumulată și evaluarea statistică a criteriilor finale de evaluare ~~sunt~~ au fost făcute în regim orb. Studiul fiind unul potențat de eveniment este a necesitat, de asemenea, cel puțin 1 500 de pacienți care să fie urmăriți timp de 3 ani. ~~Tratamentul de studiu cu tofacitinib 10 mg de două ori pe zi a fost~~ a fost oprit și pacienții au fost trecuți la 5 mg de două ori pe zi din cauza semnalării unor evenimente tromboembolice venoase (TEV), dependente de doză. În cazul pacienților din grupul de tratament cu tofacitinib 10 mg administrat de două ori pe zi, datele colectate înainte și după schimbarea dozei au fost analizate în grupul de tratament în care au fost randomizați inițial.

Studiul nu a îndeplinit criteriul de non-inferioritate pentru comparația primară dintre dozele combinate de tofacitinib și inhibitorii de TNF, întrucât limita superioară a ÎI 95 % pentru HR a depășit criteriul de non-inferioritate prestabilit de 1,8 pentru MACE atribuite și malignități atribuite, altele decât CPNM. Rezultatele finale sunt prezentate mai jos pentru MACE, infarct miocardic, malignități, altele decât CPNM, cancer pulmonar și limfom, pentru fiecare grup de tratament randomizat. Sunt furnizate rezultate intermediare ale analizei privind siguranța (2019) pentru TEV, infecții grave și mortalitate.

MACE (inclusiv infarct miocardic)

La pacienții tratați cu tofacitinib s-a observat o creștere a ratei infarctului miocardic non-fatal comparativ cu pacienții tratați cu inhibitor de TNF.

Tabelul 12: Rata de incidență și rata hazardului pentru MACE și infarct miocardic

	<u>Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi</u>	<u>Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi^a</u>	<u>Tofacitinib Doze combinate^b</u>	<u>Inhibitor de TNF (TNFi)</u>
MACE^c				
<u>RI (ÎI 95 %) la 100 pacient-ani</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 (ÎI 95 %) versus inhibitor de TNF</u>	1,24 (0,81, 1,91)	1,43 (0,94, 2,18)	1,33 (0,91, 1,94)	
IM fatal^c				
<u>RI (ÎI 95 %) la 100 pacient-ani</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 (ÎI 95 %) versus inhibitor de TNF</u>	0,00 (0,00, Inf)	1,03 (0,21, 5,11)	0,50 (0,10, 2,49)	
IM non-fatal^c				
<u>RI (ÎI 95 %) la 100 pacient-ani</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 (ÎI 95 %) versus inhibitor de TNF</u>	2,32 (1,02, 5,30)	2,08 (0,89, 4,86)	2,20 (1,02, 4,75)	

^a Grupul de tratament cu tofacitinib 10 mg administrat de două ori pe zi include date de la pacienți care au trecut de la tofacitinib 10 mg administrat de două ori pe zi la tofacitinib 5 mg administrat de două ori pe zi ca urmare a unei modificări a protocolului de studiu.

^b Doze combinate de tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și tofacitinib 10 mg de două ori pe zi.

^c Pe baza evenimentelor care au apărut în timpul tratamentului sau în decurs de 60 de zile de la întreruperea tratamentului.

Abrevieri: MACE = evenimente adverse cardiovasculare majore, IM = infarct miocardic, TNF = factor de necroză tumorală, RI = rată de incidență, HR = rata hazardului, ÎI = interval de încredere, PY = pacient-ani, Inf = infiniți

Următorii factori predictivi pentru dezvoltarea IM (fatal și non-fatal) au fost identificați utilizând un model Cox multivariat cu selecție inversă: vârsta ≥ 65 de ani, bărbat, status de fumător actual sau în trecut, antecedente de diabet și antecedente de boală arterială coronariană (care include infarct miocardic, boală coronariană, angină pectorală stabilă sau proceduri de arteră coronară) (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Neoplazii

La pacienții tratați cu tofacitinib s-a observat o creștere a ratei neoplaziilor, altele decât CPNM, în special a cancerului pulmonar și a limfomului, comparativ cu pacienții tratați cu inhibitor de TNF.

Tabelul 13: Rata de incidență și rata hazardului pentru neoplazii, altele decât CPNM^a

	<u>Tofacitinib 5 mg de două ori pe zi</u>	<u>Tofacitinib 10 mg de două ori pe zi^b</u>	<u>Tofacitinib Doze combinate^c</u>	<u>Inhibitor de TNF (TNFi)</u>
<u>Neoplazii, altele decât CPNM</u>				
<u>RI (ÎI 95 %) la 100 pacient-ani</u>	1,13 (0,87, 1,45)	1,13 (0,86, 1,45)	1,13 (0,94, 1,35)	0,77 (0,55, 1,04)
<u>HR (ÎI 95 %) versus inhibitor de TNF</u>	1,47 (1,00, 2,18)	1,48 (1,00, 2,19)	1,48 (1,04, 2,09)	
<u>Cancer pulmonar</u>				
<u>RI (ÎI 95 %) la 100 pacient-ani</u>	0,23 (0,12, 0,40)	0,32 (0,18, 0,51)	0,28 (0,19, 0,39)	0,13 (0,05, 0,26)
<u>HR (ÎI 95 %) versus inhibitor de TNF</u>	1,84 (0,74, 4,62)	2,50 (1,04, 6,02)	2,17 (0,95, 4,93)	
<u>Limfom</u>				
<u>RI (ÎI 95 %) la 100 pacient-ani</u>	0,07 (0,02, 0,18)	0,11 (0,04, 0,24)	0,09 (0,04, 0,17)	0,02 (0,00, 0,10)
<u>HR (ÎI 95 %) versus inhibitor de TNF</u>	3,99 (0,45, 35,70)	6,24 (0,75, 51,86)	5,09 (0,65, 39,78)	

^a Pe baza evenimentelor care au apărut în perioada tratamentului sau după întreruperea tratamentului până la sfârșitul studiului

^b Grupul de tratament cu tofacitinib 10 mg administrat de două ori pe zi include date de la pacienți care au trecut de la tofacitinib 10 mg administrat de două ori pe zi la tofacitinib 5 mg administrat de două ori pe zi ca urmare a unei modificări a protocolului de studiu.

^c Doze combinate de tofacitinib 5 mg de două ori pe zi și tofacitinib 10 mg de două ori pe zi.

Abrevieri: CPNM = cancer de piele non-melanom, TNF = factor de necroză tumorală, RI = rată de incidență, HR = rata hazardului, ÎI = interval de încredere, PY = pacient-ani

Următorii factori predictivi pentru dezvoltarea neoplaziilor, altele decât CPNM, au fost identificați utilizând un model Cox multivariat cu selecție inversă: vârsta ≥ 65 ani și status de fumător actual sau în trecut (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Infecții grave

Într-o analiză intermediară, pentru infecțiile grave non-letale, ratele incidenței (ÎI 95%) la 100 pacient-ani au fost 3,51 (2,93-4,16), 3,35 (2,78-4,01) și 2,79 (2,28-3,39), pentru tofacitinib 10 mg și 5 mg de două ori pe zi și, respectiv, inhibitori de TNF. În studiul A3921133, riscul de infecții grave (letale și non-letale) a fost mai crescut la pacienții cu vârsta peste 65 de ani, comparativ cu pacienții mai tineri.

Prospectul

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Xeljanz

Atenționări și precauții

Înainte să luați XELJANZ, adresați-vă medicului sau farmacistului dumneavoastră:

[...]

- dacă aveți peste 65 de ani, dacă ați avut vreodată orice tip de cancer, precum și dacă sunteți fumător în prezent sau ați fost în trecut. XELJANZ vă poate crește riscul pentru anumite cancere. La pacienții tratați cu XELJANZ au fost raportate cancer al globulelor albe, cancer pulmonar limfom și

alte cancere (cum sunt cancerul pulmonar, mamar, melanom, prostatic sau pancreatic). Dacă dezvoltați cancer în timpul tratamentului cu XELJANZ, medicul dumneavoastră va decide dacă să opriți tratamentul cu XELJANZ.

[...]

- dacă aveți probleme cardiace, tensiune arterială crescută, colesterol crescut, precum și dacă sunteți fumător în prezent sau ați fost în trecut.

Au fost raportări privind apariția cheagurilor de sânge în plămâni sau vene la pacienții tratați cu XELJANZ. Medicul dumneavoastră va evalua riscul dumneavoastră de a dezvolta cheaguri de sânge în plămâni sau vene și va stabili dacă XELJANZ este potrivit pentru dumneavoastră. Dacă ați avut deja probleme cu dezvoltarea cheagurilor de sânge în plămâni și vene sau aveți un risc crescut de a le dezvolta (de exemplu, aveți un surplus important al greutateii corporale, dacă aveți cancer, probleme cu inima, diabet zaharat, ați prezentat un atac de cord (în intervalul anterior de 3 luni), intervenții chirurgicale majore recente, dacă utilizați contraceptive hormonale/terapie de substituție hormonală, dacă la dumneavoastră sau la rude apropiate este identificat un defect de coagulare), dacă aveți vârsta mai înaintată sau fumați în prezent sau ați fumat în trecut, medicul dumneavoastră poate decide că XELJANZ nu este potrivit pentru dumneavoastră.

Au existat raportări privind pacienți tratați cu XELJANZ care au avut o problemă cardiacă, inclusiv infarct miocardic. Medicul dumneavoastră vă va evalua riscul de a dezvolta o problemă cardiacă și va stabili dacă XELJANZ este adecvat pentru dumneavoastră. Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați semne și simptome ale unui atac de cord, inclusiv durere în piept sau senzație de apăsare severă (care se poate răspândi la nivelul brațelor, maxilarului, gâtului, spatelui), dificultăți de respirație, transpirație rece, stare de confuzie sau amețeală bruscă.

Vârșnici

[...]

Pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste această vârstă pot prezenta un risc crescut de infecții, infarct miocardic și anumite tipuri de cancer. Medicul dumneavoastră poate decide că XELJANZ nu este potrivit pentru dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Posibile reacții adverse grave

[...]

De asemenea, au fost raportate cancer pulmonar, cancer al globulelor albe și atac de cord.

[...]

Semnele unui atac de cord (mai puțin frecvent) includ

- durere sau senzație severă de apăsare în piept (care se poate răspândi la nivelul brațelor, maxilarului, gâtului, spatelui)
- dificultăți de respirație
- transpirație rece
- stare de confuzie sau amețeală bruscă

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane): cancer pulmonar [...]

Rare (pot afecta până la 1 din 1 000 de persoane): infecție a sângelui (sepsis), limfom (cancer al globulelor albe) [...]