



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

5 July 2021<sup>1</sup>  
EMA/PRAC/352703/2021  
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

## Muutoksia valmistetietojen sanamuotoon – otteita PRAC:n signaaleja koskevista suosituksista – osa 2

PRAC:n 7.–10. kesäkuuta 2021 antamat suositukset

Tässä asiakirjassa olevat valmistetietojen sanamuodot on otettu asiakirjasta, jonka otsikko on ”PRAC recommendations on signals” ja joka sisältää valmistetietojen päivittämistä koskevien suositusten tekstin kokonaisuudessaan sekä joitakin yleisohjeita signaalien käsittelemiseen. Asiakirja on saatavilla [tässä](#) (vain englanniksi).

Valmistetietoihin lisättävä uusi teksti on [alleviivattu](#). Nykyinen teksti, joka on poistettava, on ~~yliviivattu~~.

### 1. Keftriaksoni – hepatiitti (EPITT nro 19603)

#### Valmisteyhteenveto

#### 4.8. Haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokassa Maksa ja sappi, esiintymistiheys tuntematon:

Hepatiitti<sup>c</sup>

Kolestaattinen hepatiitti<sup>b, c</sup>

<sup>b</sup>: ks. kohta 4.4

<sup>c</sup>paranee yleensä keftriaksonin lopettamisen jälkeen

#### Pakkausseloste

#### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Esiintymistiheys tuntematon:

---

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



Sappirakon ja/tai maksan ongelmat, jotka voivat aiheuttaa kipua, pahoinvointia, oksentelua, pahoinvointia ja oksentelua, ihon kellertymistä, kutinaa, epätavallisen tummaa virtsaa ja savenvärisiä ulosteita.

## **2. Tofasitinibi – kliinisessä tutkimuksessa esille tulleet vakavat kardiovaskulaariset haittatapahtumat (MACE) ja syövät ei-melanoottista ihosyöpää lukuun ottamatta (EPITT no 19382)**

### **Valmisteyhteenveto**

#### 4.2. Annostus ja antotapa

##### *Iäkkäät*

65-vuotiaiden tai sitä vanhempien potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa. 75-vuotiaista ja vanhemmista potilaista on vähän tietoja. Katso kohta 4.4, Käyttö yli 65-vuotiailla potilailla.

#### 4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### Käyttö yli 65-vuotiailla potilailla

Tofasitinibin käyttöön yli 65-vuotiailla potilailla liittyy vakavien infektioiden, sydäninfarktin ja syövän lisääntynyt riski. Näin ollen tofasitinibia tulisi käyttää näillä potilailla vain, jos sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole (ks. lisätietoja jäljempänä kohdasta 4.4 ja kohdasta 5.1).

Hoidon riskit ja hyödyt pitää arvioida ennen tofasitinibihoidon aloittamista, [...]

- ~~jos potilas on yli 65-vuotias~~

Infektioiden ilmaantuvuus on iäkkäillä ja diabetespotilailla yleensä tavanomaista suurempi, joten iäkkäiden ja diabetespotilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.8). Tofasitinibihoitoa voidaan ~~harkita käyttää~~ käyttää yli 65-vuotiailla potilailla vain, jos muita sopivia hoitovaihtoehtoja ei ole käytettävissä (ks. kohta 5.1).

Virusten uudelleenaktivoituminen  
[...]

##### Vakavat kardiovaskulaariset haittatapahtumat (mukaan lukien sydäninfarkti)

Tofasitinibia käytävillä potilailla on todettu vakavia kardiovaskulaarisia haittatapahtumia (MACE).

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen tehdyssä valmisteen turvallisuutta koskeneessa satunnaistetussa tutkimuksessa tutkittiin vähintään 50-vuotiaita nivelreumapotilaita, joilla oli vähintään yksi kardiovaskulaarinen lisäriskitekijä. Tutkimuksessa sydäninfarktien ilmaantuvuus lisääntyi tofasitinibilla hoidetuilla potilailla TNF:n estäjillä hoidettuihin potilaisiin verrattuna (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Yli 65-vuotiailla potilailla, tupakoivilla tai aiemmin tupakoinneilla sekä potilailla, joilla on muita kardiovaskulaarisia riskitekijöitä, tofasitinibia tulisi käyttää vain, jos soveltuvia hoitovaihtoehtoja ei ole.

Syöpä ja lymfoproliferatiiviset sairaudet

~~Jos potilaalla on parhaillaan tai on aiemmin ollut jokin muu syöpä kuin onnistuneesti hoidettu ei-melanoottinen ihosyöpä, tofasitinibihoidon riskit ja hyödyt pitää arvioida ennen hoidon aloittamista.~~

Hoidon riskit ja hyödyt on arvioitava myös, jos harkitaan tofasitinibihoiton jatkamista potilaalle, jolle kehittyy jokin syöpä. Tofasitinibi saattaa vaikuttaa elimistön puolustusmekanismeihin syöpää vastaan.

Tofasitinibihoitoa saaneilla potilailla on havaittu lymfoomia. Nivelreumapotilailla, etenkin jos tauti on erittäin aktiivinen, saattaa olla muuta väestöä suurempi (jopa moninkertainen) lymfooman kehittymisen riski. Tofasitinibihoiton vaikutus lymfooman kehittymisen kannalta on epäselvä.

Muita kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen havaittuja syöpiä olivat mm. keuhkosyöpä, rintasyöpä, melanooma, eturauhassyöpä ja haimasyöpä näihin kuitenkin rajoittumatta.

Tofasitinibihoiton vaikutusta syövän kehittymiselle ja kululle ei tunneta.

Tofasitinibi voi vaikuttaa elimistön syöpää torjuviin puolustusmekanismeihin.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen tehdyssä valmisteen turvallisuutta koskeneessa satunnaistetussa tutkimuksessa tutkittiin vähintään 50-vuotiaita nivelreumapotilaita, joilla oli vähintään yksi kardiovaskulaarinen lisäriskitekijä. Tutkimuksessa tofasitinibilla hoidetuilla potilailla syövän (erityisesti keuhkosyövän ja lymfoomien) ilmaantuvuus lisääntyi, ei-melanoottista ihosyöpää lukuun ottamatta, TNF:n estäjiillä hoidettuihin potilaisiin verrattuna (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Tofasitinibilla hoidetuilla potilailla on todettu keuhkosyöpää ja lymfoomia myös muissa kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen.

Kliinisissä tutkimuksissa ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen tofasitinibilla hoidetuilla potilailla on havaittu myös muita syöpiä, muun muassa rintasyöpää, melanoomaa, eturauhassyöpää ja haimasyöpää.

Yli 65-vuotiailla potilailla, tupakoivilla tai aiemmin tupakoinneilla sekä potilailla, joilla on muita syöpään liittyviä riskitekijöitä (aktiivinen tai aiemmin sairastettu syöpä, muu kuin onnistuneesti hoidettu ei-melanoottinen ihosyöpä) tofasitinibia tulisi käyttää vain, jos soveltuvia hoitovaihtoehtoja ei ole.

#### Sydän- ja verisuonitautien riski

Nivelreuma- ja nivelpsoriaasipotilailla on suurentunut sydän- ja verisuonitautien riski. Tofasitinibihoitoa saavien potilaiden riskitekijöistä (esim. hypertensio, hyperlipidemia) on huolehdittava osana tavanomaista hoitoa.

#### 4.8. Haittavaikutukset

Kaksoissokkoutettujen, lumelääke- tai metotreksaattikontrolloitujen kliinisten tutkimusten kolmen ensimmäisen kuukauden aikana yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat päänsärky, ylähengitysteiden infektiot, nasofaryngiitti, ripuli, pahoinvointi ja hypertensio (ks. taulukosta 6 kaikkiin eripituisiin tutkimuksiin perustuvat haittavaikutukset).

Elinjärjestelmäluokka: Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)

Yleisyys "melko harvinainen": Keuhkosyöpä

Yleisyys "harvinainen": Lymfooma

Elinjärjestelmäluokka: Sydän

Yleisyys "melko harvinainen": Sydäninfarkti

#### Nivelreuma

Laajassa, satunnaistetussa myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä turvallisuuden seurantatutkimuksessa oli mukana vähintään 50-vuotiaita nivelreumapotilaita, joilla oli vähintään yksi sydän- ja verisuonitautien lisäriskitekijä. Siinä havaittiin, että TNF:n estäjiin verrattuna tofasitinibihoitoa saaneilla potilailla laskimotromboemolian ilmaantuvuus oli suurempi ja annosriippuvainen. Valtaosa näistä tapahtumista oli vakavia, ja osa johti potilaan kuolemaan. Turvallisuutta koskeneessa välianalyysissä keuhkoembolioitten ilmaantumistiheys (95 %:n luottamusväli) oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,54 (0,32; 0,87), 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,27 (0,12; 0,52) ja TNF:n estäjiä saaneilla 0,09 (0,02; 0,26) potilasta, joilla oli tapahtumia, 100 potilasvuotta kohden. Riskitehtävien suhde (hazard ratio, HR) keuhkoemolian suhteen oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 5,96

(1,75; 20,33) ja 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 2,99 (0,81; 11,06) (ks. kohta 5.1) verrattuna TNF:n estäjiin.

Edellä mainitussa tutkimuksen välianalyysissä tehtiin alaryhmäanalyysi niistä potilaista, joilla oli laskimotromboemبولian riskitekijöitä, ja keuhkoemبولian riski oli näillä potilailla vielä suurempi. Riskitehtyksiön suhde keuhkoemبولian suhteen oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 9,14 (2,11; 39,56) ja 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 3,92 (0,83; 18,48) verrattuna TNF:n estäjiin.

### Sydäninfarkti

#### Nivelreuma

Laajassa (N = 4 362) satunnaistetussa myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä turvallisuutta koskeneessa tutkimuksessa oli mukana vähintään 50-vuotiaita nivelreumapotilaita, joilla oli vähintään yksi sydän- ja verisuonitautien lisäriskitekijä. Sydäninfarktin (kuolemaan johtamaton) ilmaantumistiheys (95 %:n luottamusväli) oli 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,37 (0,22; 0,57), 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,33 (0,19; 0,53) ja TNF:n estäjiä saaneilla 0,16 (0,07; 0,31) potilasta, joilla oli tapahtumia, 100 potilasvuotta kohden. Tutkimuksessa raportoitiin muutamista kuolemaan johtaneista sydäninfarkteista, ja niiden ilmaantumistiheys oli tofasitinibilla hoidetuilla potilailla samankaltainen kuin TNF-estäjiillä hoidetuilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Tutkimuksessa edellytettiin vähintään 1 500 potilaan seuranta kolmen vuoden ajan.

### Syövät ei-melanoottista ihosyöpää lukuun ottamatta

#### Nivelreuma

Laajassa (N = 4 362) satunnaistetussa myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä turvallisuutta koskeneessa tutkimuksessa oli mukana vähintään 50-vuotiaita nivelreumapotilaita, joilla oli vähintään yksi sydän- ja verisuonitautien lisäriskitekijä. Keuhkosyövän ilmaantumistiheys (95 %:n luottamusväli) oli 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,23 (0,12; 0,40), 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,32 (0,18; 0,51) ja TNF:n estäjiä saaneilla 0,13 (0,05; 0,26) potilasta, joilla oli tapahtumia, 100 potilasvuotta kohden (ks. kohdat 4.4 ja 5.1). Tutkimuksessa edellytettiin vähintään 1 500 potilaan seuranta kolmen vuoden ajan.

Lymfomien ilmaantumistiheys (95 %:n luottamusväli) oli 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,07 (0,02; 0,18), 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 0,11 (0,04; 0,24) ja TNF:n estäjiä saaneilla 0,02 (0,00; 0,10) potilasta, joilla oli tapahtumia, 100 potilasvuotta kohden (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

## 5.1. Farmakodynamiikka

### Pitkäaikaiset kontrolloidut turvallisuustiedot

Tutkimus ORAL Surveillance (A3921133) on parhaillaan käynnissä oleva laaja (N = 4 362), satunnaistettu vaikuttavalla vertailuvalmisteella kontrolloitu myyntiluvan myöntämisen jälkeinen turvallisuuden seurantatutkimus, johon osallistui vähintään 50-vuotiaita nivelreumapotilaita, joilla on vuotiaita nivelreumapotilaita. Potilailla oli vähintään yksi sydän- ja verisuonitautien lisäriskitekijä (sydän- ja verisuonitautien riskitekijöiksi määritellään tupakointi, diagnosoitu hypertensio, diabetes mellitus, ennenaikainen sepelvaltimotauti suvussa, aiempi sepelvaltimotauti, mukaan lukien aiempi revaskularisaatiotoimenpide, sepelvaltimon ohitusleikkaus, sydäninfarkti, sydämenpysähdys, epästabili angina pectoris, akuutti sepelvaltimo-oireyhtymä ja nivelreumaan liittyvä nivelenulkoinen sairaus, esim. kyhmyt, Sjögrenin oireyhtymä, kroonisesta sairaudesta aiheutunut anemia, keuhkomanifestaatiot). Potilailla oli oltava vakiintunut metotreksaattiannostus tutkimuksen alkaessa. Annoksen muuttaminen oli sallittua tutkimuksen aikana.

Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 avoimeen hoitoon, joka oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa, 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa tai TNF:n estäjähoito (TNF:n estäjä oli joko 50 mg etanerseptiä kerran viikossa tai 40 mg adalimumabia joka toinen viikko). Ensisijaiset päätetapahtumat ~~ovat olivat~~ todettu syöpä (ei-melanoottista ihosyöpää lukuun ottamatta) ja todettu vakava sydämen ja verisuoniston haittatapahtuma (MACE; major adverse cardiovascular event); päätetapahtumat varmistettiin keskitetysti (adjudicated endpoints) ja niiden kumulatiivinen ilmaantuvuus ja tilastollinen arviointi ~~ovat olivat~~ sokkoutettuja. Tutkimuksen voimalaskelma perustuu

perustui tapahtumiin (event-powered study), ja sen ohella ~~edellytetään~~ edellytettiin vähintään 1500 potilaan seuraamista 3 vuoden ajan. Tutkimushoito 10 mg:lla tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa ~~on lopetettu~~ lopetettiin, ja potilaiden hoidoksi ~~on vaihdettu~~ vaihdettiin 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa laskimotromboemboliatapatumien annosriippuvaisen signaalin vuoksi. Tofasitinibia 10 mg kahdesti vuorokaudessa saaneen ryhmän osalta ennen annoksen vaihtamista ja sen jälkeen kerätyt tiedot analysoitiin alun perin satunnaistetussa hoitoryhmässä.

Tutkimus ei täyttänyt yhdistettyjen tofasitinibiannosten ja TNF-estäjien väliselle ensisijaiselle vertailulle asetettua non-inferiority-kriteeriä, koska riskiteheyksien suhteelle asetettu 95 %:n luottamusvälin yläraja ylitti etukäteen määritetyn non-inferiority-kriteerin 1,8 todettujen MACE-tapahtumien ja todettujen syöpien osalta (ei-melanoottista ihosyöpää lukuun ottamatta). Seuraavassa esitetään lopulliset tulokset MACE-tapahtumien, sydäninfarktin, syöpien (ei-melanoottista ihosyöpää lukuun ottamatta), keuhkosyövän ja lymfooman osalta kustakin satunnaistetusta hoitoryhmästä. Turvallisuutta koskeneen välianalyysin (2019) tulokset ilmoitetaan laskimotromboemboliasta, vakavista infektioista sekä kuolemantapauksista.

#### MACE (mukaan lukien sydäninfarkti)

Muiden kuin kuolemaan johtaneiden sydäninfarktien määrän todettiin lisääntyneen tofasitinibilla hoidetuilla potilailla TNF-estäjiä saaneisiin potilaisiin verrattuna.

Taulukko 12: MACE:n ja sydäninfarktin ilmaantumistiheys ja riskiteheyksien suhde

	<u><b>Tofasitinibi 5 mg kahdesti vuorokaudessa</b></u>	<u><b>Tofasitinibi 10 mg kahdesti vuorokaudessa<sup>a</sup></b></u>	<u><b>Molemmat tofasitinibiannokset<sup>b</sup></b></u>	<u><b>TNF-estäjä (TNFi)</b></u>
<u><b>MACE<sup>c</sup></b></u>				
<u><b>IR (95 % CI) / 100 potilasvuotta</b></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><b>HR (95 % CI) vs. TNFi</b></u>	1,24 (0,81; 1,91)	1,43 (0,94; 2,18)	1,33 (0,91; 1,94)	
<u><b>Kuolemaan johtanut sydäninfarkti<sup>c</sup></b></u>				
<u><b>IR (95 % CI) / 100 potilasvuotta</b></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><b>HR (95 % CI) vs. TNFi</b></u>	0,00 (0,00; Inf)	1,03 (0,21; 5,11)	0,50 (0,10; 2,49)	
<u><b>Muu kuin kuolemaan johtanut sydäninfarkti<sup>c</sup></b></u>				
<u><b>IR (95 % CI) / 100 potilasvuotta</b></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><b>HR (95 % CI) vs. TNFi</b></u>	2,32 (1,02; 5,30)	2,08 (0,89; 4,86)	2,20 (1,02; 4,75)	

<sup>a</sup> Tofasitinibia 10 mg kahdesti vuorokaudessa saaneiden ryhmässä on tietoja potilaista, joiden tofasitinibiannos vaihdettiin 10 mg:sta kahdesti vuorokaudessa 5 mg:aan kahdesti vuorokaudessa tutkimuksessa tehdyn muutoksen seurauksena.

<sup>b</sup> Yhdistetty tofasitinibiannos 5 mg kahdesti vuorokaudessa ja tofasitinibiannos 10 mg kahdesti vuorokaudessa.

<sup>c</sup> Hoidon aikana tai 60 päivän kuluessa hoidon lopettamisesta ilmaantuneiden tapahtumien perusteella.

Lyhenteet: MACE = vakava sydämen ja verisuoniston haittatapahtuma, TNF = tuumorinekroositekijä, IR = ilmaantumistiheys (incidence rate), HR = riskiteheyksien suhde (hazard ratio), CI = luottamusväli (confidence interval), Inf = ääretön (infinity)

Tutkimuksessa määritettiin seuraavat sydäninfarktin (kuolemaan johtava ja muu kuin kuolemaan johtava) kehittymistä ennakoivat tekijät käyttämällä Coxin monimuuttujamallia takautuvasti (backward selection): ikä ≥ 65 vuotta, miespuolinen, nykyinen tai aiempi tupakointi, potilaan sairastama diabetes ja sepelvaltimotauti (johon sisältyy sydäninfarkti, sepelvaltimotauti, stabiili angina pectoris tai sepelvaltimotoimenpide) (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

## Syövät

Tofasitinibilla hoidetuilla potilailla havaittiin syövän lisääntymistä, erityisesti keuhkosyövän ja lymfooman (ei-melanoottista ihosyöpää lukuun ottamatta), TNF-estäjillä hoidettuihin potilaisiin verrattuna.

Taulukko 13: Syöpien ilmaantumistiheys ja riskiteheyksien suhde ei-melanoottista ihosyöpää lukuun ottamatta<sup>a</sup>

	<u>Tofasitinibi 5 mg kahdesti vuorokaudessa</u>	<u>Tofasitinibi 10 mg kahdesti vuorokaudessa<sup>b</sup></u>	<u>Molemmat tofasitinibiannokset<sup>c</sup></u>	<u>TNF-estäjiä (TNFi)</u>
<u>Syövät NMSC:tä lukuun ottamatta</u>				
<u>IR (95 % CI) / 100 potilasvuotta</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 (95 % CI) vs. TNFi</u>	1,47 (1,00; 2,18)	1,48 (1,00; 2,19)	1,48 (1,04; 2,09)	
<u>Keuhkosyöpä</u>				
<u>IR (95 % CI) / 100 potilasvuotta</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 (95 % CI) vs. TNFi</u>	1,84 (0,74; 4,62)	2,50 (1,04; 6,02)	2,17 (0,95; 4,93)	
<u>Lymfooma</u>				
<u>IR (95 % CI) / 100 potilasvuotta</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 (95 % CI) vs. TNFi</u>	3,99 (0,45; 35,70)	6,24 (0,75; 51,86)	5,09 (0,65; 39,78)	

<sup>a</sup> Hoidon aikana tai hoidon lopettamisen jälkeen tutkimuksen loppuun mennessä esiintyneiden tapahtumien perusteella

<sup>b</sup> Tofasitinibia 10 mg kahdesti vuorokaudessa saaneiden potilaiden ryhmässä on tietoja potilaista, joiden tofasitinibiannos vaihdettiin 10 mg:sta kahdesti vuorokaudessa 5 mg:aan kahdesti vuorokaudessa tutkimuksessa tehdyn muutoksen seurauksena.

<sup>c</sup> Tofasitinibiannos 5 mg kahdesti vuorokaudessa ja annos 10 mg kahdesti vuorokaudessa.

Lyhenteet: NMSC = ei-melanoottinen ihosyöpä, TNF = tuumorinekroositekijä, IR = ilmaantumistiheys (incidence rate), HR = riskiteheys (hazard ratio), CI = luottamusväli

Tutkimuksessa määritettiin seuraavat syövän kehittymistä (ei-melanoottista ihosyöpää lukuun ottamatta) ennakoivat tekijät käyttämällä Coxin monimuuttujamallia takautuvasti (backward selection): ikä ≥ 65 vuotta, nykyinen tai aiempi tupakointi (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

### Vakavat infektiot

Väliallyksissä vakavien infektioiden, jotka eivät johtaneet kuolemaan, ilmaantumistiheys (95 %:n luottamusväli) 100 potilasvuotta kohden oli 10 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 3,51 (2,93; 4,16), 5 mg tofasitinibia kaksi kertaa vuorokaudessa saaneilla 3,35 (2,78; 4,01) ja TNF:n estäjiä saaneilla 2,79 (2,28; 3,39). Tutkimuksessa A3921133 vakavien (kuolemaan johtaneiden ja johtamattomien) infektioiden riski lisääntyi entisestään yli 65-vuotiailla potilailla nuorempiin potilaisiin verrattuna.

### Pakkausseloste

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat XELJANZ-tabletteja

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat XELJANZ-tabletteja

[...]

- jos olet yli 65-vuotias, jos sinulla on joskus ollut jokin syöpä ja jos tupakoit tai olet aiemmin tupakoinut. XELJANZ saattaa lisätä tiettyjen syöpien riskiä. XELJANZ-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu veren valkosolujen syöpää, keuhkosyöpää, lymfoomia ja muita syöpiä (kuten keuhkosyöpiä, rintasyöpiä, melanoomaa, eturauhassyöpiä ja haimasyöpiä). Jos saat syövän XELJANZ-hoidon aikana, lääkäri arvioi, onko XELJANZ-hoito tarpeen lopettaa.

[...]

- jos sinulla on sydänsairauksia, korkea verenpaine tai suuri veren kolesterolipitoisuus tai jos tupakoit tai olet aiemmin tupakoinut.

XELJANZ-valmisteella hoidetuilla potilailla on raportoitu veritulppia keuhkoissa tai laskimoissa. Lääkäri arvioi keuhko- ja laskimoveritulppien muodostumisen riskin ja päättää, sopiiko XELJANZ sinulle. Lääkäri voi päättää, että XELJANZ ei sovi sinulle, jos jokin seuraavista koskee sinua: sinulla on jo ollut keuhko- ja laskimoveritulppia tai sinulla on tavanomaista suurempi näiden kehittymisen riski (esimerkiksi jos olet vakavasti ylipainoinen, sinulla on syöpä, sydänsairauksia tai diabetes, sinulla on ollut sydäninfarkti [edellisten 3 kuukauden aikana], sinulle on äskettäin tehty suuri leikkaus, käytät hormonaalisia yhdistelmäehkäisytabletteja tai hormonikorvausvalmisteita, sinulla [tai lähisukulaisellasi] on tunnistettu hyytymishäiriö, olet iäkäs tai tupakoit tai olet aiemmin tupakoinut).

XELJANZ-valmisteella hoidetuilla potilailla on raportoitu ilmenneen sydänongelmia, mukaan lukien sydänkohtauksia. Hoitava lääkäri arvioi, millainen riski sinulla on sydänongelmien kehittymiselle ja onko XELJANZ-hoito sinulle sopiva. Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos sinulla ilmenee sydänkohtauksen merkkejä ja oireita, kuten voimakasta rintakipua tai puristavaa tunnetta (joka voi levitä käsivarsiin, leukaan, kaulaan tai selkään), hengenahdistusta, kylmänhikeä, pyörrytystä tai äkillistä huimausta.

Iäkkäät

[...]

65-vuotiailla ja sitä vanhemmilla voi olla suurentunut infektioiden, sydänkohtausten ja tiettyntyyppisten syöpien riski. Hoitava lääkäri voi katsoa, ettei XELJANZ sovi sinulle.

#### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Mahdollisesti vakavat haittavaikutukset

[...]

Lisäksi on tehty ilmoituksia keuhkosyövästä, veren valkosolujen syövästä ja sydänkohtauksista.

[...]

Sydänkohtauksen (melko harvinainen) oireita ovat

- voimakas rintakipu tai puristava tunne rinnassa (joka voi levitä käsivarsiin, leukaan tai selkään)
- hengästyminen
- kylmänhike
- pyörrytys tai äkillinen huimaus

Melko harvinaiset (saattavat esiintyä enintään 1 potilaalla 100:sta): keuhkosyöpä [...]

Harvinaiset (saattaa esiintyä enintään 1 potilaalla 1 000:sta): veren infektio (sepsis), lymfooma (veren valkosolujen syöpä) [...]