



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

5 July 2021<sup>1</sup>  
EMA/PRAC/352688/2021  
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

## Kliem ġdid tal-informazzjoni dwar il-prodott – Siltiet mir-rakkomandazzjonijiet tal-PRAC dwar is-sinjali – Parti 2

### Adottati fil-PRAC ta' bejn is-7 u l-10 ta' Ġunju 2021

Il-kliem tal-informazzjoni dwar il-prodott f'dan id-dokument huwa estratt mid-dokument bit-titlu 'Rakkomandazzjonijiet tal-PRAC dwar is-sinjali' li fih it-test sħiħ tar-rakkomandazzjonijiet tal-PRAC għall-aġġornament tal-informazzjoni dwar il-prodott, kif ukoll xi gwida ġenerali dwar il-ġestjoni tas-sinjali. Jista' jinstab [hawnhekk](#) (bl-Ingliż biss).

It-test il-ġdid li għandu jidded mal-informazzjoni dwar il-prodott huwa sottolineat. It-test attwali li għandu jithassar huwa ~~maqtugħ~~.

## 1. Ceftriaxone — Epatite (EPITT nru 19603)

### Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott

4.8. Effetti mhux mixtieqa

Taħt l-SOC Disturbi fil-fwied u fil-marrara bi frekwenza "Mhux magħrufa"

Epatite<sup>c</sup>

Epatite kolestatika<sup>b,c</sup>

<sup>b</sup>Ara sezzjoni 4.4

<sup>c</sup>Normalment riversibbli malli jitwaqqaf ceftriaxone

### Fuljett ta' tagħrif

4. Effetti sekondarji possibbli

Taħt frekwenza "Mhux magħrufa"

---

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



Problemi bil-bużżieqa tal-marrara u/jew il-fwied, li jistgħu jikkawżaw uġiġh, dardir, rimettar, tressok ma tiflaħx, u tkun ma tiflaħx, sfurija tal-ġilda, ħakk, awrina skura aktar mis-soltu u ppurgar b'kulur tat-tafal.

## **2. Tofacitinib – Avvenimenti kardjovaskulari avversi maġġuri (MACE) u tumuri malinni minbarra kanċer tal-ġilda mhux melanoma (NMSC) minn prova klinika (EPITT nru 19382)**

### **Sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott**

#### 4.2. Pożologija u metodu ta' kif għandu jingħata

##### *Anzjani*

L-ebda aġġustament tad-doża mhux meħtieġ f'pazjenti li għandhom 65 sena u aktar. Hemm *data* limitata f'pazjenti li għandhom 75 sena u aktar. Ara sezzjoni 4.4 għal Użu f'pazjenti li għandhom aktar minn 65 sena.

#### 4.4. Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

##### Użu f'pazjenti li għandhom aktar minn 65 sena

Meta wieħed iqis iż-żieda fir-riskju ta' infezzjonijiet serji, infart tal-mijokardju, u tumuri malinni b'tofacitinib f'pazjenti li għandhom aktar minn 65 sena, tofacitinib għandu jintuża biss f'dawn il-pazjenti jekk ma jkun hemm l-ebda trattament xieraq alternattiv disponibbli (ara aktar dettalji hawn taħt fis-sezzjoni 4.4 u fis-sezzjoni 5.1).

Ir-riskji u l-benefiċċji tat-trattament għandhom jiġu meqjusa qabel ma jinbeda tofacitinib f'pazjenti: [...]

- ~~li għandhom aktar minn 65 sena~~

Minħabba li hemm inċidenza oġġla ta' infezzjonijiet fil-popolazzjonijiet anzjani u dijabetiċi b'mod ġenerali, għandha tintuża l-kawtela meta jiġu ttrattati anzjani u pazjenti bid-dijabete (ara sezzjoni 4.8). F'pazjenti li għandhom aktar minn 65 sena, tofacitinib għandu jintuża ~~kkunsiderata~~ biss jekk m'hemm l-ebda trattament alternattiv adattat disponibbli (ara sezzjoni 5.1).

Riattivazzjoni virali

[...]

##### Avvenimenti kardjovaskulari avversi maġġuri (inkluż infart tal-mijokardju)

Avvenimenti kardjovaskulari avversi maġġuri (Major adverse cardiovascular events - MACE) ġew osservati f'pazjenti li jkunu qed jieħdu tofacitinib.

Fi studju randomizzat ta' wara l-awtorizzazzjoni dwar is-sigurtà f'pazjenti b'RA li kellhom 50 sena jew aktar b'tal-inqas fattur ta' riskju kardjovaskulari wieħed addizzjonali, ġiet osservata żieda fl-inċidenza ta' infarti tal-mijokardju b'tofacitinib meta mqabbel ma' inibituri ta' TNF (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1). F'pazjenti li għandhom aktar minn 65 sena, pazjenti li b'halissa ipejpu jew li fil-passat kienu ipejpu, u pazjenti b'fatturi oħra ta' riskju kardjovaskulari, tofacitinib għandu jintuża biss jekk ma jkun hemm l-ebda trattament alternattiv adattat disponibbli.

Tumuri malinni u disturbi li jaffettwaw it-tkattir tal-limfoċiti

Ir-riskji u l-benefiċċji tal-kura b'tofacitinib għandhom jitqiesu qabel il-bidu tat-terapija f'pazjenti bi storja ta' tumuri malinni jew attwali flief għal kanċer tal-ġilda mhux tal-melanoma kkurat b'suċċess

(NMSC) jew meta tkun qed tqis li tkompli tofacitinib f'pazjenti li jiżviluppaw tumur malinn. Teżisti l-possibbiltà li tofacitinib jaffettwa d-difiżi tal-ġisem kontra t-tumuri malinni.

Kienu osservati l-limfomi f'pazjenti kkurati b'tofacitinib. Pazjenti b'RA, b'mod partikolari dawk b'mard attiv ħafna jistgħu jkunu f'riskju ogħla (sa ħafna drabi) mill-popolazzjoni ġenerali għall-iżvilupp ta' limfoma. L-effett ta' tofacitinib fuq l-iżvilupp ta' limfoma mhux iċert.

Tumuri malinni oħrajn kienu osservati fi studji kliniċi u fl-isfond ta' wara t-tqegħid fis-sug, inkluż, iżda mhux limitati għal, kanċer tal-pulmun, kanċer tas-sider, melanoma, kanċer tal-prostata, u kanċer tal-frixa.

L-effett ta' tofacitinib fuq l-iżvilupp u l-kors ta' tumuri malinni mhux magħruf. Teżisti l-possibbiltà li tofacitinib jaffettwa d-difiżi tal-ġisem kontra t-tumuri malinni.

Fi studju randomizzat dwar is-sigurtà ta' wara l-awtorizzazzjoni f'pazjenti b'RA li kellhom 50 sena jew aktar b'tal-inqas fattur ta' riskju kardjovaskulari wieħed addizzjonali, qiet osservata zieda fl-inċidenza ta' tumuri malinni minbarra NMSC, b'mod partikolari kanċer tal-pulmun u limfoma, b'tofacitinib meta mqabbel ma' inibituri ta' TNF (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.1).

Il-kanċers tal-pulmun u l-limfoma f'pazjenti ttrattati b'tofacitinib ġew osservati wkoll fi studji kliniċi oħrajn u fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-sug.

Tumuri malinni oħrajn f'pazjenti ttrattati b'tofacitinib ġew osservati fi studji kliniċi u fl-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-sug, inkluż, iżda mhux limitati għal, kanċer tas-sider, melanoma, kanċer tal-prostata, u kanċer tal-frixa.

F'pazjenti li għandhom aktar minn 65 sena, pazjenti li bħalissa ipejpu jew li fil-passat kienu ipejpu, u pazjenti b'fatturi oħra ta' riskju ta' tumur malinn (eż. tumur malinn attwali jew storja ta' tumur malinn għajr kanċer tal-ġilda mhux melanoma li jkun ġie ttrattat b'suċċess), tofacitinib għandu jintuża biss jekk ma jkun hemm l-ebda trattament alternattiv adattat disponibbli.

#### Riskju kardjovaskulari

Il-pazjenti b'RA u b'PsA għandhom zieda fir-riskju ta' disturbi kardjovaskulari. Il-pazjenti kkurati b'tofacitinib għandu jkollhom fatturi tar-riskju (eż., pressjoni għolja, iperlipidemija) immaniġġjati bħala parti mill-istandard tas-soltu tal-kura.

#### 4.8. Effetti mhux mixtieqa

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati l-aktar b'mod komuni matul l-ewwel 3 xhur tal-provi kliniċi double-blind, ikkontrollati bi placebo jew MTX kienu wgħigħ ta' ras, infezzjonijiet fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju, nażofaringite, dijarea, dardir u pressjoni għolja (ara t-Tabella 6, Reazzjonijiet Avversi għall-Medicina [ADRs] abbażi tad-dewmien kollu tal-istudju).

SOC: Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi)

Frekwenza mhux komuni: Kanċer tal-pulmun

Frekwenza rari: Limfoma

SOC: Disturbi fil-qalb

Frekwenza mhux komuni: Infart tal-mijokardju

#### Artrite rewmatika

Fi studju ta' sorveljanza kbir u randomizzat dwar is-sigurtà wara l-awtorizzazzjoni ta' pazjenti b'artrite rewmatika li kellhom 50 sena u aktar u kellhom mill-inqas fattur ta' riskju kardjovaskulari (CV, cardiovascular) addizzjonali wieħed, VTE ġie osservat b'inċidenza akbar u dipendenti fuq id-doża f'pazjenti kkurati b'tofacitinib meta mqabbel mal-inibituri ta' TNF. Il-maġġoranza ta' dawn l-avvenimenti kienu serji u wħud irriżultaw f'mewt. F'analizi interim tas-sigurtà, ir-rati ta' inċidenza (95% CI) tal-PE għal tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum, tofacitinib 5 mg darbtejn kuljum, u inibituri ta' TNF kienu 0.54 (0.32-0.87), 0.27 (0.12-0.52), u 0.09 (0.02-0.26) pazjenti b'avvenimenti għal kull 100 sena ta' pazjent, rispettivament. Meta mqabbel mal-inibituri ta' TNF, il-proporzjon ta' periklu (HR, hazard ratio) għal PE kien 5.96 (1.75-20.33) u 2.99 (0.81-11.06) għal tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum u tofacitinib 5 mg darbtejn kuljum, rispettivament (ara sezzjoni 5.1)

F'analizi ta' sottogrupp f'pazjenti b'fatturi ta' riskju għal VTE fl-analizi interim tal-istudju msemmi hawn fuq, ir-riskju ta' PE kien żdied aktar. Meta mqabbel mal-inibituri ta' TNF, I-HR għal PE kien ta' 9.14 (2.11-39.56) għal tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum u 3.92 (0.83-18.48) għal tofacitinib 5 mg darbtejn kuljum.

### Infart tal-mijokardju

#### Artrite rewmatika

Fi studju kbir (N=4,362) randomizzat dwar is-sigurtà wara l-awtorizzazzjoni f'pazjenti b'RA li kellhom 50 sena jew aktar b'mill-ingas fattur ta' riskju kardjovaskulari wiehed addizzjonali, ir-rati ta' incidenza (95 % CI) għal infart tal-mijokardju mhux fatali għal tofacitinib 5 mg darbtejn kuljum, tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum, u inibituri ta' TNF kienu 0.37 (0.22, 0.57), 0.33 (0.19, 0.53), u 0.16 (0.07, 0.31) pazjent b'avvenimenti għal kull 100 sena tal-pazjent, rispettivament. Gew irrappurtati ftit infarti tal-mijokardju fatali b'rati simili f'pazjenti ttrattati b'tofacitinib meta mqabbel ma' inibituri ta' TNF (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1). L-istudju kien jehtieg mill-ingas 1 500 pazjent li kellhom jiġu segwiti għal 3 snin.

### Tumuri malinni minbarra NMSC

#### Artrite rewmatoide

Fi studju kbir randomizzat (N=4,362) dwar is-sigurtà wara l-awtorizzazzjoni f'pazjenti b'RA li kellhom 50 sena jew aktar b'mill-ingas fattur ta' riskju kardjovaskulari wiehed addizzjonali, ir-rati ta' incidenza (95 % CI) għal kanċer tal-pulmun għal tofacitinib 5 mg darbtejn kuljum, tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum, u inibituri ta' TNF kienu 0.23 (0.12, 0.40), 0.32 (0.18, 0.51), u 0.13 (0.05, 0.26) pazjent b'avvenimenti għal kull 100 sena ta' pazjent, rispettivament (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1). L-istudju kien jehtieg mill-ingas 1 500 pazjent li kellhom jiġu segwiti għal 3 snin.

Ir-rati ta' incidenza (95 % CI) għal limfoma għal tofacitinib 5 mg darbtejn kuljum, tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum, u inibituri ta' TNF kienu 0.07 (0.02, 0.18), 0.11 (0.04, 0.24), u 0.02 (0.00, 0.10) pazjent b'avvenimenti għal kull 100 sena ta' pazjent, rispettivament (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

## 5.1. Proprjetajiet farmakodinamiċi

Data kkontrollata dwar is-sigurtà fit-tul

L-Istudju ORAL Surveillance (A3921133) kien studju ta' sorveljanza kbir (N=4362), li għadu għaddej, ikkontrollat b'mod attiv, li fih il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, dwar is-sigurtà wara lawtorizzazzjoni ta' pazjenti b'artrite rewmatika li kellhom 50 sena jew aktar u kellhom mill-ingas fattur ta' riskju kardjovaskulari addizzjonali wiehed (fatturi ta' riskju CV definiti bħala: persuna li tpejjeper attwament, dijanjosi ta' pressjoni għolja, dijabete mellitus, storja medika familjari ta' mard koronarju tal-qalb prematur, storja medika ta' mard tal-arterji koronarji inkluża storja medika ta' proċedura ta' rivaskularizzazzjoni, bypass bi graft tal-arterja koronarja, infart mijokardijaku, attack tal-qalb, angina mhux stabbli, sindrome koronarju akut, u preżenza ta' mard extra-artikulari assoċjat ma' RA eż. noduli, sindrome ta' Sjögren, anemija ta' marda kronika, manifestazzjonijiet pulmonari). Il-pazjenti kienu meħtieġa li jkunu fuq doża stabbli ta' methotrexate meta daħlu fl-istudju; aqgustament tad-doża kien permess waqt l-istudju.

Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali għal tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum, tofacitinib 5 mg darbtejn kuljum, jew inibitur ta' TNF (inibitur ta' TNF kien jew etanercept 50 mg darba fil-gimgha jew adalimumab 40 mg gimgha iva u gimgha le) open-label fi proporzjon ta' 1:1:1. Il-punti aħħarin koprimarji huma tumur malinn aqgudikat (eskluz NMSC) u avvenimenti kardjovaskulari avversi maqguri (MACE, major adverse cardiovascular events) aqgudikati; l-incidenza kumulattiva u l-evalwazzjoni statistika tal-punti aħħarin kienu blinded. L-istudju kien studju xprunat mill-avvenimenti li kien jirrikjedi wkoll mill-ingas 1500 pazjent li jridu jiġu segwiti għal 3 snin. Il-kura tal-istudju b'tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum kienet twaqqfet u l-pazjenti nqalbu fuq 5 mg darbtejn kuljum minhabba sinjal dipendenti fuq id-doża ta' avvenimenti tromboemboliċi venużi (VTE). Għal pazjenti fil-fergħa ta' kura b'tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum, id-data miqgura qabel u wara l-bidla fid-doża qiet analizzata fil-grupp ta' trattament oriġinarjament randomizzat taqgħom.

Data ta' sigurtà kkontrollata fit tul

L-Istudju ORAL Surveillance (A3921133) hukien studju kbir (N=4362), li għadu għaddej, randomizzat, ikkontrollat b'mod attiv tas sorveljanza tas sigurtà ta' pazjenti b'artrite rewmatika li kellhom mill-inqas 50 sena u aktar u li kellhom mill-inqas fattur ta' riskju kardjovaskulari addizzjonali wiehed (fatturi ta' riskju tas CV definiti bhala: persuna li attwalment tpejjep is sigaretti, dijanjozi ta' pressjoni għolja, dijabete mellitus, storja tal-familja ta' mard tal-qalb koronarju prematur, storja ta' mard tal-arterja koronarja inkluża storja ta' proċedura ta' rivaskularizzazzjoni, bypass grafting tal-arterja koronarja, infart mijokardjaku, arrest kardijaku, angina instabbli, sindromu koronarju akut, u preżenza ta' mard ekstraartikulari assoċjat ma' RA, eż. noduli, sindromu ta' Sjögren, anemija ta' mard kroniku, manifestazzjonijiet pulmonari). Il-pazjenti kienu meħtieġa li jkunu fuq doża stabbli ta' methotrexate meta dahlu fl-istudju; aqgustament tad doża kien permess waqt l-istudju.

Il-pazjenti ġew randomizzati għal tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum open-label, tofacitinib 5 mg darbtejn kuljum, jew inibitur ta' TNF (l-inibitur ta' TNF kien jew etanercept 50 mg darba fil-ġimgħa jew adalimumab 40 mg kull-ġimgħa) fi proporzjon ta' 1:1:1. Il-punti ta' tmieġ koprimarji huma kienu tumuri malinni aqgudikati minbarra NMSC u avvenimenti kardjovaskulari avversi maġġuri aqgudikati (MACE); l-inċidenza kumulattiva u l-valutazzjoni statistika tal-punti ta' tmieġ huma kienu blinded. L-istudju huwa kien studju mmexxi mill-avvenimenti li kien jeħtieġ ukoll mill-inqas 1-500-pazjent sabiex jikgu segwiti għal 3 snin. It-trattament tal-istudju ta' tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum twaqqaf kien twaqqaf u l-pazjenti nqalbu għal 5 mg darbtejn kuljum minhabba sinjal dipendenti mid-doża ta' avvenimenti tromboemboliċi-venużi (venous thromboembolic events (VTE)). Għal-pazjenti fil-fergħa ta' kura b'tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum, id-data miqburra qabel u wara l-bidla fid-doża ġiet analizzata fil-grupp ta' trattament oriġinarjament randomizzat taqghom.

L-istudju ma ssodisfax il-kriterju ta' non-inferjorità għat-tqabbil primarju tad-dozi kkombinati ta' tofacitinib mal-inibitur ta' TNF peress li l-limitu massimu ta' fuq tas-CI ta' 95 % qħall-HR qabez il-kriterju ta' non-inferjorità speċifikat minn qabel ta' 1.8 għal MACE aqgudikat u għat-tumuri malinni aqgudikati, eskluż NMSC. Ir-riżultati finali huma pprovduti hawn taħt għal MACE, infart tal-mijokardju, tumuri malinni minbarra NMSC, kanċer tal-pulmun u limfoma għal kull fergħa ta' trattament randomizzat. Riżultati ta' analiżi interim dwar is-sigurtà (2019) huma pprovduti għal VTE, infezzjonijiet serji, u mortalità.

MACE (inkluż infart tal-mijokardju)

Ġiet osservata żieda fl-infart tal-mijokardju mhux fatali f'pazjenti ttrattati b'tofacitinib meta mqabbel mal-inibitur ta' TNF.

Tabella 12: Rata ta' inċidenza u proporzjon ta' periklu għal MACE u infart tal-mijokardju

	<u>Tofacitinib 5 mg darbtejn kuljum</u>	<u>Tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum<sup>a</sup></u>	<u>Tofacitinib kollha<sup>b</sup></u>	<u>Inibitur ta' TNF (TNFi)</u>
<u>MACE<sup>c</sup></u>				
<u>IR (95 % CI) għal kull 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 fatali<sup>c</sup></u>				
<u>IR (95 % CI) għal kull 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 mhux fatali<sup>c</sup></u>				
<u>IR (95 % CI) għal kull 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> Il-grupp ta' trattament b'tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum jinkludi data minn pazjenti li nqalbu minn tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum għal tofacitinib 5 mg darbtejn kuljum bhala riżultat ta' modifika ta' l-studju.

<sup>b</sup> Tofacitinib 5 mg darbtejn kuljum u tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum ikkombinati.

<sup>c</sup> Ibbażat fuq avvenimenti li jseħhu waqt it-trattament jew fi żmien 60 jum mit-twaqqif ta' trattament.

*Abbrevjazzjonijiet: MACE = major adverse cardiovascular events, avvenimenti kardjovaskulari avversi magġuri, MI = myocardial infarction, infart tal-mijokardju, TNF = tumour necrosis factor, fattur tan-nekrozi tat-tumur, IR = incidence rate, rata ta' incidenza, HR = hazard ratio, proporzjon ta' periklu, CI = confidence interval, intervall ta' kunfidenza, PY = patient years, snin tal-pazjent, Inf = infinity, infinità*

Il-fatturi ta' tbassir li ġejjin qhall-izvilupp ta' MI (fatali u mhux fatali) ġew identifikati bl-użu ta' mudell Multivariate Cox b'għażla b'lura: età ≥ 65 sena, irġiel, tipjip attwali jew fil-passat, storja ta' dijabete, u storja ta' mard tal-arterja koronarja (li tinkludi infart tal-mijokardju, mard tal-qalb koronarju, anġina pectoris stabbli, jew proċeduri ta' arterji koronarij) (ara sezzjoni 4.4 u 4.8).

### Tumuri malinni

Ġiet osservata zieda fit-tumuri malinni minbarra NMSC, b'mod partikolari kanċer tal-pulmun u limfoma, f'pazjenti kkurati b'tofacitinib meta mqabbel ma' inibitur tat-TNF.

Tabella 13: Rata ta' incidenza u proporzjon ta' periklu għal tumuri malinni minbarra NMSC<sup>a</sup>

	<b><u>Tofacitinib 5 mg darbtejn kuljum</u></b>	<b><u>Tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum<sup>b</sup></u></b>	<b><u>Tofacitinib kollha<sup>c</sup></u></b>	<b><u>Inibitur tat-TNF (TNFi)</u></b>
<b><u>Tumuri malinni minbarra NMSC</u></b>				
<b><u>IR (95 % CI) għal kull 100 PY</u></b>	1.13 (0.87, 1.45)	1.13 (0.86, 1.45)	1.13 (0.94, 1.35)	0.77 (0.55, 1.04)
<b><u>HR (95 % CI) vs TNFi</u></b>	1.47 (1.00, 2.18)	1.48 (1.00, 2.19)	1.48 (1.04, 2.09)	
<b><u>Kanċer tal-pulmun</u></b>				
<b><u>IR (95 % CI) għal kull 100 PY</u></b>	0.23 (0.12, 0.40)	0.32 (0.18, 0.51)	0.28 (0.19, 0.39)	0.13 (0.05, 0.26)
<b><u>HR (95 % CI) vs TNFi</u></b>	1.84 (0.74, 4.62)	2.50 (1.04, 6.02)	2.17 (0.95, 4.93)	
<b><u>Limfoma</u></b>				
<b><u>IR (95 % CI) għal kull 100 PY</u></b>	0.07 (0.02, 0.18)	0.11 (0.04, 0.24)	0.09 (0.04, 0.17)	0.02 (0.00, 0.10)
<b><u>HR (95 % CI) vs TNFi</u></b>	3.99 (0.45, 35.70)	6.24 (0.75, 51.86)	5.09 (0.65, 39.78)	

<sup>a</sup> Ibbażat fuq avvenimenti li jseħhu waqt it-trattament jew wara t-twaqqif tat-trattament sat-tmiem tal-istudju

<sup>b</sup> Il-grupp ta' trattament b' tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum jinkludi data minn pazjenti li nqalbu minn tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum għal tofacitinib 5 mg darbtejn kuljum bħala riżultat ta' modifika fl-istudju.

<sup>c</sup> Tofacitinib 5 mg darbtejn kuljum u tofacitinib 10 mg darbtejn kuljum ikkombinati.

Abbrevjazzjonijiet: NMSC = non melanoma skin cancer, kanċer tal-ġilda mhux melanoma, TNF = fattur tan-nekrozi tat-tumur, IR = rata ta' incidenza, HR = proporzjon ta' periklu, CI = intervall ta' kunfidenza, PY = snin tal-pazjent

Il-fatturi ta' tbassir li ġejjin qhall-izvilupp ta' tumuri malinni minbarra NMSC ġew identifikati bl-użu ta' mudell Multivariate Cox b'għażla b'lura: età ≥ 65 sena u tipjip attwali jew fil-passat (ara sezzjoni 4.4 u 4.8).

### Infezzjonijiet serji

F'analizi interim, qFħal infezzjonijiet serji mhux fatali, ir-rati ta' incidenza (95 % CI) għal kull 100 sena ta' pazjent kienu 3.51 (2.93 4.16), 3.35 (2.78 4.01), u 2.79 (2.28 3.39), għal tofacitinib 10 mg u 5 mg darbtejn kuljum u inibituri ta' TNF, rispettivament. Ir-riskju ta' infezzjonijiet serji (fatali u mhux fatali) żdied aktar f'pazjenti li għandhom aktar minn 65 sena, meta mqabbel ma' pazjenti iżgħar fl-istudju A3921133.

### **Fuljett ta' tagħrif**

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Xeljanz

Twissijiet u prekawzzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu XELJANZ:

[...]

- jekk għandek aktar minn 65 sena, jekk qatt kellek xi tip ta' kanċer, kif ukoll jekk int persuna li tpejjep bħalissa jew kont tpejjep fil-passat. XELJANZ jista' jżid ir-riskju tiegħek ta' ċerti kanċers. Kanċer taċ-ċelluli bojod tad-demm, kanċer tal-pulmun ~~Limfoma~~ u kanċers oħra (bħal kanċer tas-sider-~~pulmun~~, il-melanoma, tal-prostata u tal-frixa) ġew irrapportati f'pazjenti kkurati b'XELJANZ. Jekk inti tiżviluppa kanċer waqt li tkun qed tiegħu XELJANZ, it-tabib tiegħek se jirrevedi jekk għandekx twaqqaf it-trattament b'XELJANZ.

[...]

- jekk għandek problemi fil-qalb, pressjoni tad-demm għolja, kolesterol għoli, kif ukoll jekk int tpejjep bħalissa jew kont tpejjep fil-passat.

Kien hemm rapporti ta' pazjenti kkurati b'XELJANZ li żviluppaw emboli tad-demm fil-pulmuni jew fil-vini. It-tabib tiegħek ser jivvaluta ir-riskju tiegħek li tiżviluppa emboli tad-demm fil-pulmuni jew fil-vini u jiddetermina jekk XELJANZ huwiex adattat għalik. Jekk diġà kellek problemi bl-iżvilupp ta' emboli tad-demm fil-pulmuni u fil-vini jew għandek riskju oġġla li tiżviluppa dan (pereżempju: jekk għandek piż żejjed ħafna, jekk għandek kanċer, problemi tal-qalb, dijabete, esperjenzajt attakk tal-qalb (fl-aħħar 3 xhur), kirurgija maġġuri riċenti, jekk tuża kontraċettivi ormonali\terapija ta' sostituzzjoni tal-ormoni, jew jekk jiġi identifikat difett ta' koagulazzjoni fik jew fil-qraba tiegħek), jekk int ta' età akbar, jew jekk tpejjep bħalissa jew fil-passat, it-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li XELJANZ mhuwiex adattat għalik

Kien hemm rapporti ta' pazjenti ttrattati b'XELJANZ li kellhom problema fil-qalb, inkluż attakk tal-qalb. It-tabib tiegħek se jevalwa r-riskju tiegħek li tiżviluppa problema fil-qalb u se jiddetermina jekk XELJANZ huwiex xieraq għalik. Kellek lit-tabib tiegħek minnufih jekk tiżviluppa sinjali u sintomi ta' attakk tal-qalb inkluż uġiġħ sever fis-sider jew taġġfis (li jista' jinfirex fid-dirġħajn, fix-xedaq, fl-għonq, fid-dahar), qtuġħ ta' nifs, qħaraq kiesaħ, sturdament ħafif jew sturdament f'daqqa.

Anzjani

[...]

Pazjenti ta' 65 sena u aktar iistgħu jkollhom zieda fir-riskju ta' infezzjonijiet, ta' attakk tal-qalb u ta' xi tipi ta' kanċer. It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li XELJANZ mhuwiex xieraq għalik.

#### 4. Effetti sekondarji possibbli

Effetti sekondarji serji possibbli

[...]

Kanċer tal-pulmun, kanċer taċ-ċellooli bojod tad-demm u attakk tal-qalb ġew irrapportati wkoll.

[...]

Sinjali ta' attakk tal-qalb (mhux komuni) jinkludu

- uġiġħ sever fis-sider jew taġġfis (li jista' jinfirex fid-dirġħajn, fix-xedaq, fl-għonq, fid-dahar)
- qtuġħ ta' nifs
- qħaraq kiesaħ
- Sturdament ħafif jew sturdament f'daqqa

Mhux komuni (jista' jaffettwa sa persuna 1 minn kull 100): kanċer tal-pulmun [...]

Rari (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 1 000): infezzjoni tad-demm (sepsi), limfoma (kanċer taċ-ċellooli bojod tad-demm) [...]