



5 July 2021¹
EMA/PRAC/352677/2021
Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

Novi tekst informacija o lijeku – izvadci iz preporuka PRAC-a vezanih uz signale – 2. dio

Usvojeno na sjednici PRAC-a održanoj 7. - 10. lipnja 2021.

Tekst informacija o lijeku u ovom dokumentu preuzet je iz dokumenta naziva "Preporuke PRAC-a vezane uz signale" koji sadrži cijeli tekst preporuka PRAC-a kojim se ažuriraju informacije o lijeku kao i opću smjernicu o upravljanju signalima. Dokument je dostupan [ovdje](#) (samo na engleskom jeziku).

Novi tekst koji se dodaje informacijama o lijeku je podcrtan. Trenutni tekst kojeg treba obrisati je precrtan.

1. Ceftriakson – hepatitis (EPITT br. 19603)

Sažetak opisa svojstava lijeka

4.8. Nuspojave

Unutar klasifikacije organskih sustava pod „Poremećaji jetre i žuči“, s učestalošću „Nepoznato“

Hepatitis^c

Kolestatski hepatitis^{b,c}

^bVidjeti dio 4.4

^c Obično reverzibilan nakon prekida primjene ceftriaksona

Uputa o lijeku

4. Moguće nuspojave

Pod učestalošću „Nepoznato“

Problemi sa žučnim mjehurom i/ili jetrom koji mogu uzrokovati bol, mučninu, povraćanje, osjećaj mučnine i povraćanje, žutilo kože, svrbež, neuobičajeno tamnu mokraću i stolicu boje gline.

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



2. Tofacitinib – veliki kardiovaskularni štetni događaji (MACE) i maligne bolesti, osim nemelanomskog raka kože (NMSC), iz kliničkog ispitivanja (EPITT br. 19382)

Sažetak opisa svojstava lijeka

4.2. Doziranje i način primjene

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih. Podaci su ograničeni u bolesnika u dobi od 75 godina i starijih. Vidjeti dio 4.4 za primjenu u bolesnika starijih od 65 godina.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Primjena u bolesnika starijih od 65 godina

S obzirom na povećan rizik od ozbiljnih infekcija, infarkta miokarda i malignih bolesti kod primjene tofacitiniba u bolesnika starijih od 65 godina, tofacitinib treba primjenjivati u tih bolesnika samo ako nisu dostupne prikladne terapijske alternative (vidjeti dodatne pojedinosti u nastavku, u dijelu 4.4 i dijelu 5.1).

Rizike i koristi liječenja treba razmotriti prije početka liječenja tofacitinibom u bolesnika:

[...]

- ~~koji su stariji od 65 godina~~

S obzirom da općenito postoji veća incidencija infekcija u starijih osoba i u dijabetičke populacije, potreban je oprez u liječenju starijih bolesnika i bolesnika s dijabetesom (vidjeti dio 4.8). U bolesnika starijih od 65 godina smije se ~~uzeti u obzir primjenu tofacitiniba~~ primijeniti tofacitinib samo ako ~~nije dostupno prikladno zamjensko liječenje~~ nisu dostupne prikladne terapijske alternative (vidjeti dio 5.1).

Reaktivacija virusa

[...]

Veliki kardiovaskularni štetni događaji (uključujući infarkt miokarda)

U bolesnika koji uzimaju tofacitinib zabilježeni su veliki kardiovaskularni štetni događaji (engl. Major adverse cardiovascular events, MACE).

U randomiziranom ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja na tržište je u bolesnika s reumatoidnim artritisom u dobi od 50 godina ili starijih s najmanje jednim dodatnim čimbenikom kardiovaskularnog rizika, kod primjene tofacitiniba uočena povećana incidencija infarkta miokarda u usporedbi s primjenom inhibitora TNF-a (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). U bolesnika starijih od 65 godina, bolesnika koji su trenutni ili bivši pušači i u bolesnika s drugim čimbenicima kardiovaskularnog rizika tofacitinib se smije primjenjivati samo ako nisu dostupne prikladne terapijske alternative.

Maligne bolesti i limfoproliferativni poremećaj

~~Rizike i koristi od liječenja tofacitinibom treba razmotriti prije početka terapije u bolesnika s trenutnom ili malignom bolesti u anamnezi, osim uspješno liječenog nemelanomskog raka kože (engl. non-melanoma skin cancer, NMSC), ili kada se razmatra nastavak terapije tofacitinibom u bolesnika koji razvijaju malignitet. Postoji mogućnost da tofacitinib utječe na obrambeni sustav domaćina protiv malignih bolesti.~~

~~Limfomi su zabilježeni u bolesnika liječenih tofacitinibom. Bolesnici s RA, osobito oni s visoko aktivnom bolešću, mogu biti u (do nekoliko puta) većem riziku od opće populacije za razvoj limfoma. Učinak tofacitiniba na razvoj limfoma nije izvjestan.~~

Ostali maligniteti zabilježeni u kliničkim ispitivanjima i postmarketinškom praćenju uključivali su, između ostalih, rak pluća, rak dojke, melanom, rak prostate i rak gušterače.

Učinak tofacitiniba na razvoj i tijek maligne bolesti nije poznat.

Tofacitinib može utjecati na obranu domaćina od malignih bolesti.

U randomiziranom ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja na tržište je u bolesnika s reumatoidnim artritisom u dobi od 50 godina ili starijih s najmanje jednim dodatnim čimbenikom kardiovaskularnog rizika, kod primjene tofacitiniba primijećena povećana incidencija malignih bolesti, osim NMSC-a, osobito raka pluća i limfoma, u usporedbi s primienom inhibitora TNF-a (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Rak pluća i limfom u bolesnika liječenih tofacitinibom opaženi su i u drugim kliničkim ispitivanjima, kao i nakon stavljanja lijeka u promet.

Druge maligne bolesti u bolesnika liječenih tofacitinibom opažene su u kliničkim ispitivanjima, kao i nakon stavljanja lijeka u promet, uključujući, među ostalim, rak dojke, melanom, rak prostate i rak gušterače.

U bolesnika starijih od 65 godina, bolesnika koji su trenutni ili bivši pušači i bolesnika s drugim čimbenicima rizika od malignih bolesti (npr. postojeća maligna bolest ili maligna bolest u anamnezi, osim uspješno liječenog nemelanomskog raka kože) tofacitinib se smije primjenjivati samo ako nisu dostupne prikladne terapijske alternative.

Kardiovaskularni rizik

~~Bolesnici s RA i PsA om imaju povećan rizik od kardiovaskularnih poremećaja. Čimbenike rizika (npr. hipertenzija, hiperlipidemija) u bolesnika liječenih tofacitinibom treba liječiti u sklopu uobičajene standardne skrbi.~~

4.8. Nuspojave

Najčešće prijavljene nuspojave tijekom prva 3 mjeseca u dvostruko slijepim, placebom ili MTX-om kontroliranim kliničkim ispitivanjima bile su glavobolja, infekcije gornjeg respiratornog trakta, nazofaringitis, proljev, mučnina i hipertenzija (vidjeti Tablicu 6, Nuspojave na temelju trajanja svih ispitivanja).

Klasifikacija organskih sustava: Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)

Učestalost „manje često”: Rak pluća

Učestalost „rijetko”: Limfom

Klasifikacija organskih sustava: Srčani poremećaji

Učestalost „manje često”: Infarkt miokarda

Reumatoidni artritis

U velikom, randomiziranom ispitivanju praćenja sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja na tržište je u bolesnika s reumatoidnim artritisom u dobi od 50 i više godina, koji su imali najmanje jedan dodatni čimbenik kardiovaskularnog rizika, venska tromboembolija zabilježena u povećanoj incidenciji ovisnoj o dozi u bolesnika liječenih tofacitinibom u usporedbi s liječenjem inhibitorima TNF-a. Većina ovih događaja bili su ozbiljni i neki su imali za posljedicu smrtni ishod. U interim analizi sigurnosti primjene stope incidencije (95 % CI) plućne embolije kod primjene 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno, 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno i inhibitora TNF-a iznosile su 0,54 (0,32 – 0,87), 0,27 (0,12 – 0,52) odnosno 0,09 (0,02 – 0,26) bolesnika s događajima na 100 bolesnik-godina. U usporedbi s inhibitorima TNF-a omjer hazarda za plućnu emboliju iznosio je 5,96 (1,75 – 20,33) i 2,99 (0,81 – 11,06) za 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno odnosno 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno (vidjeti dio 5.1).

U analizi podskupine bolesnika s čimbenicima rizika za vensku tromboemboliju u gore ~~navedenom~~ ispitivanju navedenoj interim analizi ispitivanja, rizik od pojave plućne embolije dodatno se povećao. U

usporedbi s inhibitorima TNF-a omjer hazarda za plućnu emboliju iznosio je 9,14 (2,11-39,56) za 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno i 3,92 (0,83-18,48) za 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno.

Infarkt miokarda

Reumatoidni artritis

U velikom (N = 4362) randomiziranom ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja na tržište u bolesnika s reumatoidnim artritismom u dobi od 50 godina ili starijih s najmanje jednim dodatnim čimbenikom kardiovaskularnog rizika, stope incidencije (95 % CI) za infarkt miokarda bez smrtnog ishoda kod primjene 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno, 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno i inhibitora TNF-a iznosile su 0,37 (0,22; 0,57), 0,33 (0,19; 0,53) i 0,16 (0,07; 0,31) bolesnika s događajima na 100 bolesnik-godina. Zabilježeno je nekoliko infarkta miokarda sa smrtnim ishodom, pri čemu su stope u bolesnika liječenih tofacitinibom bile slične onima u bolesnika koji su liječeni inhibitorima TNF-a (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1). U ispitivanju je bilo potrebno pratiti najmanje 1500 bolesnika tijekom 3 godine.

Maligne bolesti, osim NMSC-a

Reumatoidni artritis

U velikom (N = 4362) randomiziranom ispitivanju sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja na tržište u bolesnika s reumatoidnim artritismom u dobi od 50 godina ili starijih s najmanje jednim dodatnim čimbenikom kardiovaskularnog rizika, stope incidencije (95 % CI) za rak pluća kod primjene 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno, 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno i inhibitora TNF-a iznosile su 0,23 (0,12; 0,40), 0,32 (0,18; 0,51) odnosno 0,13 (0,05; 0,26) bolesnika s događajima na 100 bolesnik-godina (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1). U ispitivanju je bilo potrebno pratiti najmanje 1500 bolesnika tijekom 3 godine.

Stope incidencije (95 % CI) za limfom kod primjene 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno, 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno i inhibitora TNF-a iznosile su 0,07 (0,02; 0,18), 0,11 (0,04; 0,24) i 0,02 (0,00; 0,10) bolesnika s događajima na 100 bolesnik-godina (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

5.1. Farmakodinamička svojstva

Podaci o dugoročnoj kontroliranoj sigurnosti

Ispitivanje ORAL Surveillance (A3921133) koje još traje bilo je veliko (N = 4362) randomizirano, aktivnim komparatorom kontrolirano ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon stavljanja na tržište u bolesnika s reumatoidnim artritismom koji su bili u dobi od najmanje 50 godina i stariji te imali najmanje jedan dodatan čimbenik kardiovaskularnog rizika (čimbenici kardiovaskularnog rizika definirani su kao: trenutni pušač, dijagnoza hipertenzije, diabetes mellitus, prijevremena koronarna bolest srca u obiteljskoj anamnezi, bolest koronarnih arterija u anamnezi uključujući postupak revaskularizacije u anamnezi, aortokoronarno premoštenje, infarkt miokarda, zastoj srca, nestabilna angina, akutni koronarni sindrom i prisutnost izvanzglobne bolesti povezane s RA, npr. nodula, Sjögrenovog sindroma, anemije kronične bolesti, plućnih manifestacija). Pri uključivanju u ispitivanje bolesnici su trebali primati stabilnu dozu metotreksata; prilagodba doze bila je dopuštena tijekom ispitivanja.

Bolesnici su bili randomizirani u otvoreno ispitivanje primjene 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno, 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno ili inhibitora TNF-a (inhibitor TNF-a je bio etanercept u dozi od 50 mg primijenjen jedanput tjedno ili adalimumab u dozi od 40 mg primijenjen svaki drugi tjedan) u omjeru 1:1:1. Koprimaryne mjere ishoda su bile su utvrđena maligna bolest (izuzimajući NMSC) i utvrđeni veliki kardiovaskularni štetni događaji; kumulativna incidencija i statistička procjena mjera ishoda su zaslijepljene. Ispitivanje je je bilo pokretano događajima te je ujedno zahtijevalo praćenje najmanje 1500 bolesnika tijekom 3 godine. Ispitivanje primjene 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno prekinuto je kako bi bolesnici prešli na terapiju s 5 mg primijenjenih dva puta dnevno zbog signala događaja venske tromboembolije ovisnog o dozi. Za bolesnike u skupini koja je primala 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno podaci prikupljeni prije i nakon promjene doze analizirani su u njihovoj inicijalno randomiziranoj terapijskoj skupini.

Ispitivanje nije ispunilo kriterij neinferiornosti za primarnu usporedbu obje doze tofacitiniba zajedno i inhibitora TNF-a jer je gornja granica 95 % CI za omjer hazarda premašila unaprijed određeni kriterij neinferiornosti od 1,8 za utvrđeni veliki kardiovaskularni štetni događaj i utvrđene zloćudne bolesti, isključujući NMSC.

U nastavku su navedeni konačni rezultati za veliki kardiovaskularni štetni događaj, infarkt miokarda, maligne bolesti, osim NMSC-a, rak pluća i limfom za svaku randomiziranu terapijsku skupinu. Dostavljeni su rezultati interim analize sigurnosti primjene (2019.) za vensku tromboemboliju, ozbiljne infekcije i smrtnost.

Veliki kardiovaskularni štetni događaj (uključujući infarkt miokarda)

U bolesnika liječenih tofacitinibom zabilježeno je povećanje infarkta miokarda bez smrtnog ishoda u usporedbi s onima koji su liječeni inhibitorom TNF-a.

Tablica 12.: Stopa incidencije i omjer hazarda za veliki kardiovaskularni štetni događaj i infarkt miokarda

	<u>5 mg tofacitiniba dva puta dnevno</u>	<u>10 mg tofacitiniba dva puta dnevno^a</u>	<u>Sve doze tofacitiniba^b</u>	<u>Inhibitor TNF-a (TNFi)</u>
<u>MACE^c</u>				
<u>IR (95 % CI) na 100 bolesnik-godina</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) u odnosu na TNFi</u>	1,24 (0,81; 1,91)	1,43 (0,94; 2,18)	1,33 (0,91; 1,94)	
<u>IM sa smrtnim ishodom^c</u>				
<u>IR (95 % CI) na 100 bolesnik-godina</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) u odnosu na TNFi</u>	0,00 (0,00; Inf)	1,03 (0,21; 5,11)	0,50 (0,10; 2,49)	
<u>IM bez smrtnog ishoda^c</u>				
<u>IR (95 % CI) na 100 bolesnik-godina</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) u odnosu na TNFi</u>	2,32 (1,02; 5,30)	2,08 (0,89; 4,86)	2,20 (1,02; 4,75)	

^a Skupina koja je primala 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno obuhvaća podatke o bolesnicima koji su zbog modifikacije ispitivanja prešli s 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno na 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno.

^b Zajedno 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno i 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno.

^c Na temelju događaja koji su se pojavili tijekom liječenja ili unutar 60 dana od prekida liječenja.

Kratice: MACE = veliki štetni kardiovaskularni događaji, IM = infarkt miokarda, TNF = čimbenik nekroze tumora, IR = stopa incidencije, HR = omjer hazarda, CI = interval pouzdanosti, Inf = beskonačnost

Sljedeći prediktivni čimbenici za razvoj infarkta miokarda (sa smrtnim ishodom i bez smrtnog ishoda) utvrđeni su primjenom multivarijantnog Coxova modela uz odabir unatrag (enql. backward selection): dob ≥ 65 godina, muškarac, trenutni ili bivši pušač, anamneza dijabetesa i anamneza bolesti koronarnih arterija (uključujući infarkt miokarda, koronarnu bolest srca, stabilnu anginu pectoris ili zahvate na koronarnoj arteriji) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Maligne bolesti

U bolesnika liječenih tofacitinibom zabilježeno je povećanje malignih bolesti, isključujući NMSC, posebice rak pluća i limfom, u usporedbi s onima liječenim inhibitorom TNF-a.

Tablica 13.: Stopa incidencije i omjer hazarda za maligne bolesti, osim NMSC-a^a

	<u>5 mg tofacitiniba dva puta dnevno</u>	<u>10 mg tofacitiniba dva puta dnevno^b</u>	<u>Sve doze tofacitiniba^c</u>	<u>Inhibitor TNF-a (TNFi)</u>
<u>Maligne bolesti, osim NMSC-a</u>				

<u>IR (95 % CI) na 100 bolesnik-godina</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) u odnosu na TNFi</u>	1,47 (1,00; 2,18)	1,48 (1,00; 2,19)	1,48 (1,04; 2,09)	
<u>Rak pluća</u>				
<u>IR (95 % CI) na 100 bolesnik-godina</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) u odnosu na TNFi</u>	1,84 (0,74; 4,62)	2,50 (1,04; 6,02)	2,17 (0,95; 4,93)	
<u>Limfom</u>				
<u>IR (95 % CI) na 100 bolesnik-godina</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) u odnosu na TNFi</u>	3,99 (0,45; 35,70)	6,24 (0,75; 51,86)	5,09 (0,65; 39,78)	

^a Na temelju događaja do kojih je došlo tijekom liječenja ili nakon prekida liječenja pa do kraja ispitivanja

^b Skupina koja je primala 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno obuhvaća podatke o bolesnicima koji su zbog modifikacije ispitivanja prešli s 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno na 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno.

^c Zajedno 5 mg tofacitiniba dva puta dnevno i 10 mg tofacitiniba dva puta dnevno.

Kratice: NMSC = nemelanomski rak kože, TNF = čimbenik nekroze tumora, IR = stopa incidencije, HR = omjer hazarda, CI = interval pouzdanosti

Sljedeći prediktivni čimbenici za razvoj malignih bolesti, osim NMSC-a, utvrđeni su primjenom multivarijatnog Coxova modela s odabirom unatrag: dob \geq 65 godina i trenutni ili bivši pušači (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Ozbiljne infekcije

U interim analizi, z za ozbiljne infekcije koje nisu smrtonosne stope incidencije (95 % CI) na 100 bolesnik-godina iznosile su 3,51 (2,93 – 4,16), 3,35 (2,78 – 4,01) i 2,79 (2,28 – 3,39) za tofacitinib u dozama od 10 mg i 5 mg primijenjen dva puta dnevno odnosno inhibitore TNF-a. U ispitivanju A3921133 rizik od ozbiljnih infekcija (smrtonosnih i infekcija koje nisu smrtonosne) dodatno se povećao u bolesnika starijih od 65 godina, u usporedbi s mlađim bolesnicima.

Uputa o lijeku

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati XELJANZ

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete XELJANZ:

[...]

- ako ste stariji od 65 godina, ako ste ikada imali bilo koji oblik raka i ako ste trenutni ili bivši pušač. XELJANZ može povećati rizik od određenih vrsta raka. U bolesnika liječenih lijekom XELJANZ prijavljeni su rak bijelih krvnih stanica, rak pluća, limfom i drugi oblici raka (kao što su rak ~~pluća~~ dojke, kože (melanom), rak prostate i gušterače). Ako dobijete rak dok se liječite lijekom XELJANZ, liječnik će razmotriti je li potrebno prekinuti uzimanje lijeka XELJANZ.

[...]

- ako imate problema sa srcem, visoki krvni tlak ili visoki kolesterol i ako ste trenutni ili bivši pušač.

Postoje izvješća o bolesnicima liječenim lijekom XELJANZ u kojih je došlo do pojave krvnih ugrušaka u plućima ili venama. Liječnik će procijeniti rizik od razvoja krvnih ugrušaka u plućima ili venama i odrediti je li lijek XELJANZ prikladan za vas. Ako ste već imali probleme s razvojem krvnih ugrušaka u plućima ili venama ili ste izloženi povećanom riziku od njihovog razvoja (na primjer: ako imate izrazito prekomjernu težinu, ako imate rak, probleme sa srcem, dijabetes, ako ste imali srčani udar (unutar prethodna 3 mjeseca), ako ste nedavno bili na velikoj operaciji, ako koristite hormonske kontraceptive / hormonsku nadomjesnu terapiju, ako je u Vas ili Vaših bliskih srodnika utvrđeno postojanje poremećaja zgrušavanja krvi), ako ste starije dobi, ili ako ste trenutni ili bivši pušač, Vaš liječnik će možda donijeti odluku da lijek XELJANZ nije prikladan za Vas.

Zabilježeni su slučajevi bolesnika liječenih lijekom XELJANZ koji su imali srčani problem, uključujući srčani udar. Vaš će liječnik procijeniti rizik od pojave problema sa srcem i utvrditi je li lijek XELJANZ prikladan za Vas. Odmah se obratite svojem liječniku ako primijetite znakove i simptome srčanog udara, uključujući jaku bol u prsnom košu ili stezanje (koje se može proširiti na ruke, čeljust, vrat, leđa), nedostatak zraka, hladan znoj, ošamućenost ili iznenadnu omaglicu.

Starije osobe
[...]

Bolesnici u dobi od 65 godina i stariji mogu biti izloženi povećanom riziku od infekcija, srčanog udara i nekih vrsta raka. Vaš liječnik može odlučiti da lijek XELJANZ nije prikladan za Vas.

4. Moguće nuspojave

Moguće ozbiljne nuspojave

[...]

Prijavljeni su i rak pluća, rak bijelih krvnih stanica i srčani udar.

[...]

Znakovi srčanog udara (manje često) uključuju

- jaku bol u prsištu ili stezanje (koje se može proširiti na ruke, čeljust, vrat, leđa)
- nedostatak zraka
- hladan znoj
- ošamućenost ili iznenadnu omaglicu

Manje često (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba): rak pluća [...]

Rijetko (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba): infekcija krvi (sepsa), limfom (rak bijelih krvnih stanica) [...]