

**INFORMATIEBROCHURE  
VOOR VOORSCHRIJVERS  
OVER DE RISICO'S VAN  
TOFACITINIB**

*Dit materiaal beschrijft aanbevelingen om belangrijke risico's van tofacitinib te beperken of te voorkomen. Het materiaal is beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG).*

## Samenvatting

Het belangrijkste doel van deze voorschrijversbrochure is de bewustwording over de risico's van tofacitinib te vergroten, met name met betrekking tot:

- patiënten met een verhoogd risico op veneuze trombo-embolie (VTE)
- cardiovasculaire voorvallen en myocardinfarct
- ernstige infecties, herpes zoster, tuberculose (tbc) en andere opportunistische infecties
- maligniteit
- gastro-intestinale perforaties
- interstitiële longziekte
- afwijkende laboratoriumwaarden met betrekking tot:
  - dalingen in het neutrofielenaantal en neutropenie
  - dalingen in het lymfocytenaantal en lymfopenie
  - dalingen van de hemoglobinewaarden en anemie
  - verhogingen in lipiden en hyperlipidemie
  - verhoogde leverenzymen en mogelijk geneesmiddelen geïnduceerd leverletsel.

Deze voorschrijversbrochure bevat de volgende belangrijke onderdelen:

- Aanvullende informatie over de risico's
- Details over de populatie die een hoger risico loopt (namelijk contra-indicaties, risicofactoren, toegenomen risico door interacties met bepaalde geneesmiddelen)
- Details over het minimaliseren van het risico, door middel van controle en beleid
- Belangrijke boodschap die overgebracht dient te worden bij het begeleiden van de patiënt
- Instructies hoe om te gaan met mogelijke bijwerkingen

Er is extra materiaal voor de patiënt, de ouders en/of verzorgers van de patiënt. Zorgverleners worden verzocht dit materiaal aan de patiënt of zijn/haar ouders of verzorgers mee te geven.

# Tofacitinib voorschrijversbrochure

## Therapeutische indicaties

### Reumatoïde artritis (RA)

Tofacitinib in combinatie met methotrexaat (MTX) is geïndiceerd voor de behandeling van matige tot ernstige actieve reumatoïde artritis bij volwassen patiënten die onvoldoende reageerden op of intolerant zijn voor één of meerdere *disease-modifying anti-rheumatic drugs* (DMARD's). Tofacitinib kan worden gegeven als monotherapie indien MTX niet wordt verdragen of indien behandeling met MTX niet gepast is.

### Arthritis psoriatica (PsA)

Tofacitinib in combinatie met MTX is geïndiceerd voor de behandeling van actieve arthritis psoriatica bij volwassen patiënten die onvoldoende hebben gereageerd op of intolerant waren voor een eerdere behandeling met een DMARD.

### Spondylitis ankylopoetica (SA)

Tofacitinib is geïndiceerd voor de behandeling van actieve spondylitis ankylopoetica bij volwassen patiënten die onvoldoende reageerden op conventionele behandeling.

### Colitis ulcerosa (UC)

Tofacitinib is geïndiceerd voor de behandeling van matig tot ernstig actieve colitis ulcerosa bij volwassen patiënten die onvoldoende reageerden op, niet meer reageerden op of intolerant waren voor ofwel conventionele behandeling ofwel een biologisch middel.

### Juvenile idiopathische artritis (JIA)

Tofacitinib is geïndiceerd voor de behandeling van actieve polyarticulaire juvenile idiopathische artritis (reumafactor-positieve [RF+] of -negatieve [RF-] polyarthritis en uitgebreide oligoarthritis) en juvenile arthritis psoriatica (jPsA) bij patiënten van 2 jaar en ouder die onvoldoende hebben gereageerd op eerdere behandeling met DMARD's.

Tofacitinib kan samen met MTX worden gebruikt of als monotherapie als MTX niet wordt verdragen of indien behandeling met MTX niet gepast is.

Behandeling van patiënten met RA, PsA, SA, UC of JIA met tofacitinib dient te worden gestart en te worden begeleid door gespecialiseerde artsen met ervaring in de diagnosticering en behandeling van de desbetreffende aandoening.

## Dosering

### RA en PsA

De aanbevolen dosering voor RA en PsA is tweemaal daags één 5 mg filmomhulde tablet, oraal toegediend, of eenmaal daags 11 mg als tablet met verlengde afgifte, oraal toegediend. Deze dosering dient niet te worden overschreden.

Er kan onderling worden gewisseld tussen behandeling met tweemaal daags tofacitinib 5 mg filmomhulde tabletten en eenmaal daags tofacitinib 11 mg tablet met verlengde afgifte op de dag na de laatste dosis van een van beide tabletten. Het is aangetoond dat eenmaal daags tofacitinib 11 mg tabletten met verlengde afgifte farmacokinetisch gelijkwaardig is aan tweemaal daags tofacitinib 5 mg filmomhulde tabletten.

### SA

De aanbevolen dosis tofacitinib is 5 mg, tweemaal daags toegediend. De aanbevolen dosis voor de 11 mg tablet met verlengde afgifte is 1 tablet eenmaal daags toegediend.

#### Stopzetting van toediening bij SA

Beschikbare gegevens duiden erop dat binnen 16 weken na aanvang van de behandeling met tofacitinib klinische verbetering van SA wordt waargenomen. Bij een patiënt die binnen dit tijdsbestek geen klinische verbetering laat zien, dient het voortzetten van de behandeling zorgvuldig te worden heroverwogen.

### UC

#### Inductiebehandeling voor UC (week 0 t/m week 8, indien nodig met verlenging tot en met week 16)

De aanbevolen dosis voor UC is tweemaal daags één 10 mg filmomhulde tablet, oraal toegediend als inductie gedurende 8 weken.

#### Onderhoudsbehandeling voor UC (na de inductieperiode)

De aanbevolen dosis voor onderhoudsbehandeling is tweemaal daags één 5 mg tofacitinib filmomhulde tablet, oraal toegediend.

Tofacitinib tweemaal daags 10 mg filmomhulde tabletten als onderhoudsbehandeling wordt niet aanbevolen bij patiënten die bekende risicofactoren hebben voor veneuze trombo-embolie (VTE), ernstige, ongewenste cardiovasculaire voorvallen (*Major Adverse Cardiovascular Events [MACE]*) en maligniteiten, tenzij er geen geschikte alternatieve behandeling is.

Voor patiënten met UC die geen verhoogd risico hebben op VTE, MACE en maligniteiten, kan tweemaal daags 10 mg tofacitinib filmomhulde tabletten, oraal toegediend, worden overwogen als de respons van de patiënt op tweemaal daags 5 mg tofacitinib filmomhulde tabletten onvoldoende is en de patiënt niet reageerde op alternatieve behandelingsopties voor colitis ulcerosa, zoals behandeling met een tumornecrosefactorremmer (TNF-remmer). Tofacitinib tweemaal daags 10 mg filmomhulde tabletten als onderhoudsbehandeling dient zo kort mogelijk gebruikt te worden. De laagste effectieve dosis die nodig is voor een aanhoudende respons moet worden gebruikt.

Bij patiënten die reageren op behandeling met tofacitinib kunnen corticosteroïden worden verminderd of gestopt volgens de standaard medische praktijk.

### Herbehandeling van UC

Als de behandeling wordt onderbroken, kan het opnieuw starten van de behandeling met tofacitinib worden overwogen. Als er een verlies van respons is opgetreden, kan herinductie met tweemaal daags 10 mg tofacitinib filmomhulde tabletten worden overwogen.

De onderbrekingsperiode van de behandeling in klinische studies duurde maximaal 1 jaar.

De werkzaamheid kan worden herwonnen door een behandeling van 8 weken tweemaal daags 10 mg filmomhulde tabletten.

### **Poliarticulaire JIA en juveniele PsA (2 jaar en ouder)**

Tofacitinib kan worden gegeven in combinatie met methotrexaat (MTX) of als monotherapie indien MTX niet wordt verdragen of indien verdere behandeling met MTX niet gepast is.

De aanbevolen dosering bij patiënten van 2 jaar en ouder is gebaseerd op de volgende gewichtscategorieën:

Tabel 1: Dosis tofacitinib voor patiënten van twee jaar en ouder met polyarticulaire JIA of juveniele PsA

Lichaamsgewicht (kg)	Doseringschema
10 - < 20	3,2 mg (3,2 ml drank) tweemaal daags
20 - < 40	4 mg (4 ml drank) tweemaal daags
≥ 40	5 mg (5 ml drank of 5 mg filmomhulde tablet) tweemaal daags

Patiënten van ≥ 40 kg die worden behandeld met tweemaal daags 5 ml tofacitinib drank kunnen wisselen naar tweemaal daags tofacitinib 5 mg filmomhulde tabletten. Patiënten < 40 kg kunnen niet wisselen vanaf tofacitinib drank.

### **Wijze van toediening**

Oraal gebruik.

Tofacitinib wordt oraal gegeven, met of zonder voedsel.

- Voor patiënten die moeite hebben met slikken, mogen de 5 mg en 10 mg tofacitinib tabletten worden geplet en met water worden ingenomen.
- Tofacitinib 11 mg tabletten met verlengde afgifte moeten in hun geheel worden ingenomen om te verzekeren dat de gehele dosis correct wordt afgeleverd. Ze mogen niet worden geplet, gebroken of gekauwd.

Tofacitinib dient te worden vermeden in combinatie met biologische middelen en krachtige immunosuppressiva vanwege de kans op een verhoogde immuunsuppressie en een verhoogd risico op infectie.

## Overwegingen vóór toediening

### Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen die in de samenvatting van de productkenmerken (SmPC) worden vermeld
- Actieve tuberculose (tbc) of andere ernstige infecties, zoals sepsis of opportunistische infecties
- Ernstige leverinsufficiëntie
- Zwangerschap en borstvoeding

---

### Gebruik bij speciale populaties

#### *Ouderen*

- Gezien het verhoogde risico op ernstige infecties, myocardinfarct, maligniteiten en mortaliteit ongeacht de oorzaak bij gebruik van tofacitinib bij patiënten van 65 jaar en ouder dient tofacitinib bij deze patiënten alleen te worden gebruikt als er geen geschikte behandelalternatieven zijn.

#### *Patiënten met nierinsufficiëntie*

- Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte (creatinineklaring 50-80 ml/min) of matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30-49 ml/min).
- Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/min): de dosis dient te worden verlaagd tot 5 mg eenmaal daags wanneer de aangegeven dosis bij een normale nierfunctie 5 mg tweemaal daags of 11 mg verlengde afgifte eenmaal daags is (aangegeven bij RA). De dosis dient te worden verlaagd tot 5 mg tweemaal daags wanneer de aangegeven dosis bij een normale nierfunctie 10 mg tweemaal daags is bij patiënten met UC. Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie dienen een verlaagde dosis te blijven gebruiken, zelfs na hemodialyse.

#### *Patiënten met leverinsufficiëntie*

- Er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh A).
- Matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh B): de dosis dient te worden verlaagd naar eenmaal daags 5 mg wanneer de aangegeven dosis bij een normale leverfunctie bestaat uit tweemaal daags 5 mg of eenmaal daags 11 mg als tablet met verlengde afgifte (geïndiceerd bij RA). De dosis dient te worden verlaagd naar tweemaal daags 5 mg wanneer de aangegeven dosis bij een normale leverfunctie tweemaal daags 10 mg is bij patiënten met UC.
- Tofacitinib dient niet te worden gebruikt bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh C).

#### *Pediatrische patiënten*

Alleen bij pediatrische patiënten: Beschikbare gegevens duiden erop dat binnen 18 weken na aanvang van de behandeling met tofacitinib klinische verbetering wordt waargenomen. Bij een patiënt die binnen dit tijdsbestek geen klinische verbetering laat zien, dient het voortzetten van de behandeling zorgvuldig te worden overwogen.

#### *Vrouwen die zwanger kunnen worden*

- Vrouwen die zwanger kunnen worden dient te worden geadviseerd om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met tofacitinib en gedurende ten minste 4 weken na de laatste dosis.

## Relevante zaken vóór toediening van tofacitinib

- Bespreek de risico's met de patiënt aan de hand van de **patiëntenwaarschuwingskaart** en de **checklijst voor het starten van de behandeling met tofacitinib** (zie de bijgevoegde checklijst voor meer informatie).

Tofacitinib dient alleen te worden gebruikt als er geen geschikte behandelalternatieven zijn voor patiënten:

- van 65 jaar en ouder;
- met een voorgeschiedenis van een atherosclerotische cardiovasculaire ziekte of andere cardiovasculaire risicofactoren (zoals patiënten die al lang roken of in het verleden langdurig hebben gerookt);
- met risicofactoren voor maligniteit (bijv. huidige maligniteit of een voorgeschiedenis van maligniteit anders dan met succes behandelde niet-melanoom huidkanker).

- Gebruik dit middel met voorzichtigheid bij patiënten met risicofactoren voor VTE.
- Tofacitinib tweemaal daags 10 mg filmomhulde tabletten als onderhoudsbehandeling wordt niet aanbevolen bij patiënten met UC die bekende risicofactoren hebben voor VTE, MACE en maligniteiten, tenzij er geen geschikte alternatieve behandeling is.
- Overweeg de risico's en voordelen van de behandeling met tofacitinib zorgvuldig bij patiënten die een hoger risico hebben op het ontstaan van ernstige infecties, met inbegrip van patiënten:
  - met recidiverende infecties;
  - die zijn blootgesteld aan tuberculose;
  - met een voorgeschiedenis van een ernstige of een opportunistische infectie;
  - die verbleven of gereisd hebben in gebieden met endemische tuberculose of endemische mycosen;
  - met onderliggende aandoeningen waardoor ze vatbaarder kunnen zijn voor infectie, zoals diabetes mellitus.
- Beoordeel en test de patiënt op latente of actieve tuberculose-infectie vóór en, volgens de geldende richtlijnen, tijdens de behandeling met tofacitinib. Patiënten met latente tuberculose dienen met standaard antimycobacteriële therapie te worden behandeld voordat tofacitinib kan worden toegediend.
- Alle patiënten, in het bijzonder patiënten met pJIA of jPsA, dienen alle vaccinaties volgens de huidige vaccinatierichtlijnen te hebben doorlopen.
- Screening op virale hepatitis dient te worden uitgevoerd in overeenstemming met de huidige RIVM-richtlijnen.
- Controleer regelmatig de laboratoriumparameters van de patiënten, waaronder lymfocyten, neutrofielen, hemoglobine, lipiden en leverenzymen (zie tabel 2). Afhankelijk van de gemeten waarden kan het nodig zijn om de dosis aan te passen. Starten van de behandeling wordt niet aanbevolen bij patiënten met:
  - een laag absoluut lymfocytenaantal ( $<0,75 \times 10^9/l$ );
  - een laag absoluut neutrofielenaantal ( $<1,0 \times 10^9/l$  bij volwassen patiënten en  $<1,2 \times 10^9/l$  bij pediatrie patiënten);
  - een lage hemoglobinewaarde ( $<5,6 \text{ mmol/l}$  bij volwassen patiënten en  $<6,1 \text{ mmol/l}$  bij pediatrie patiënten).

Tabel 2. Controle van laboratoriumparameters:

Laboratoriumparameters	Standaard-Controle	Laboratoriumwaarde	Aanbevolen acties
Lymfocyten (ALC)	Bij baseline, daarna elke 3 maanden	Hoger dan of gelijk aan $0,75 \times 10^9/l$	De dosis dient te worden gehandhaafd. Gebruik dient te worden verlaagd of onderbroken. Voor patiënten die tweemaal daags 5 mg tofacitinib of eenmaal daags 11 mg als tablet met verlengde afgifte krijgen, dient de toediening te worden onderbroken. Voor patiënten met UC die tweemaal daags 10 mg tofacitinib krijgen, dient de toediening te worden verlaagd tot tweemaal daags 5 mg tofacitinib. Wanneer de ALC hoger is dan $0,75 \times 10^9/l$ , dient de behandeling te worden hervat zoals klinisch aangewezen.
		Tussen $0,50$ en $0,75 \times 10^9/l$ (bevestigd door herhaald testen)	
		Lager dan $0,50 \times 10^9/l$ (bevestigd door herhaald testen)	Gebruik dient te worden gestopt.
Neutrofielen (ANC)	Bij baseline, na 4 tot 8 weken behandeling en daarna elke 3 maanden	ANC hoger dan $1,0 \times 10^9/l$	De dosis dient te worden gehandhaafd. Bij aanhoudende dalingen tussen deze waarden dient het gebruik te worden verlaagd of onderbroken. Voor patiënten die tweemaal daags 5 mg tofacitinib of eenmaal daags 11 mg als tablet met verlengde afgifte krijgen, dient de toediening te worden onderbroken. Voor patiënten met UC die tweemaal daags 10 mg tofacitinib krijgen, dient de toediening te worden verlaagd tot tweemaal daags 5 mg tofacitinib. Wanneer de ANC hoger is dan $1,0 \times 10^9/l$ , dient de behandeling te worden hervat zoals klinisch aangewezen.
		ANC $0,50-1,0 \times 10^9/l$ (bevestigd door herhaald testen)	
		ANC lager dan $0,50 \times 10^9/l$ (bevestigd door herhaald testen)	Gebruik dient te worden gestopt.



Laboratorium-parameters	Standaard-Controle	Laboratoriumwaarde	Aanbevolen acties
Hemoglobine	Bij baseline, na 4 tot 8 weken behandeling en daarna elke 3 maanden	Daling minder dan of gelijk aan 1,24 mmol/l en waarde hoger dan of gelijk aan 5,6 mmol/l	De dosis dient te worden gehandhaafd.
		Daling meer dan 1,24 mmol/l of waarde lager dan 5,0 mmol/l (bevestigd door herhaald testen)	Gebruik dient te worden onderbroken tot de hemoglobinewaarden genormaliseerd zijn
Lipiden	Na 8 weken na aanvang van behandeling	N.v.t.	Behandeling volgens de klinische richtlijnen voor de behandeling van hyperlipidemie
Leverenzymen	Standaardcontrole	N.v.t.	Na aanvang van de behandeling worden standaardcontrole van de leverfunctie en onmiddellijk onderzoek van de oorzaken van leverenzymverhogingen aanbevolen om mogelijke gevallen van geneesmiddelgeïnduceerde leverschade op te sporen

## Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

### Combinatie met andere behandelingen

Tofacitinib is niet onderzocht en het gebruik ervan dient te worden vermeden bij patiënten in combinatie met biologische middelen zoals TNF-antagonisten, IL-1R-antagonisten, IL-6R-antagonisten, anti-CD20 monoklonale antilichamen, IL-17-antagonisten, IL-12/IL-23-antagonisten, anti-integrines en selectieve co-stimulatoire modulators en krachtige immunosuppressiva, zoals azathioprine, 6-mercaptopurine, ciclosporine en tacrolimus, vanwege de kans op een verhoogde immuunsuppressie en een verhoogd risico op infectie.

In klinische onderzoeken naar RA is de incidentie van bijwerkingen hoger voor de combinatie van tofacitinib met MTX dan bij tofacitinib als monotherapie.

---

### Veneuze trombo-embolie (VTE)

Ernstige gevallen van VTE, waaronder longembolie (PE), waarvan sommige met dodelijke afloop, en diepe veneuze trombose (DVT) zijn waargenomen bij patiënten die tofacitinib gebruikten.

Tofacitinib dient alleen te worden gebruikt als er geen geschikte behandelalternatieven zijn bij patiënten met risicofactoren voor MACE en maligniteit. Tofacitinib dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met bekende andere risicofactoren voor VTE, ongeacht de indicatie en dosering.

Overweeg om bij patiënten met RA en bekende risicofactoren voor VTE de D-dimeerspiegels te testen na een behandeling van ongeveer 12 maanden. Indien het D-dimeertestresultaat  $\geq 2 \times$  ULN is, stel dan eerst vast of de klinische voordelen opwegen tegen de risico's voordat er een beslissing wordt genomen over voortzetting van de behandeling met tofacitinib.

Risicofactoren voor VTE zijn onder andere:

- eerdere VTE,
- een zware operatie moeten ondergaan,
- beperkingen in mobiliteit,
- gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva of hormonale substitutietherapie,
- erfelijke stollingsziekte.

Patiënten dienen tijdens de behandeling met tofacitinib periodiek opnieuw te worden onderzocht om te beoordelen of er veranderingen zijn in het risico op VTE. Tevens dienen patiënten te worden ingelicht over de mogelijke symptomen van VTE en te worden geadviseerd onmiddellijk medische hulp in te schakelen als ze deze symptomen krijgen. Patiënten met tekenen en symptomen van VTE dienen onmiddellijk te worden onderzocht en tofacitinib dient te worden stopgezet bij patiënten met een vermoedelijke VTE, ongeacht de indicatie of dosering.

Voor meer informatie over VTE-risicofactoren kunnen de richtlijnen voor de diagnose en behandeling van acute longembolie van de European Society of Cardiology worden geraadpleegd: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>

---

## Ernstige infecties

Ernstige en soms dodelijke infecties door bacteriële, mycobacteriële, invasieve schimmel-, virale of andere opportunistische pathogenen zijn gemeld bij patiënten die tofacitinib kregen.

De vaakst voorkomende ernstige infecties die zijn gemeld met tofacitinib waren pneumonie, cellulitis, herpes zoster, urineweginfectie, diverticulitis en appendicitis. Als opportunistische infecties werden tuberculose en andere mycobacteriële infecties, cryptokokken, histoplasmose, oesofageale candidiasis, multidermatomale herpes zoster, cytomegalovirus, BK-virusinfecties en listeriosis gemeld met tofacitinib. Sommige patiënten hadden een verspreide ziekte in plaats van een gelokaliseerde ziekte. Patiënten gebruikten vaak gelijktijdige immunomodulerende middelen zoals MTX of corticosteroïden die hen, naast reumatoïde artritis of artritis psoriatica, vatbaar kunnen maken voor infecties. Er kunnen ook andere ernstige infecties optreden die niet in klinische onderzoeken zijn gemeld (bv. coccidioïdomycose). Het risico op opportunistische infecties is hoger in Aziatische geografische gebieden.

Patiënten dienen nauwlettend te worden gecontroleerd op de ontwikkeling van tekenen en symptomen van infectie tijdens en na behandeling met tofacitinib. De behandeling dient te worden onderbroken als zich bij een patiënt een ernstige infectie, een opportunistische infectie of sepsis ontwikkelt. Een patiënt bij wie zich een nieuwe infectie ontwikkelt tijdens de behandeling met tofacitinib, dient onmiddellijk volledig diagnostisch onderzoek te ondergaan dat geschikt is voor een patiënt met een verzwakt immuunsysteem, er dient een geschikte antimicrobiële therapie te worden ingesteld en de patiënt dient nauwlettend te worden gecontroleerd.

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling met tofacitinib van de volgende patiënten:

- Ouderen en patiënten met diabetes aangezien de incidentie van infecties bij deze populaties over het algemeen hoger is
- Patiënten met een voorgeschiedenis van chronische longziekte, omdat zij mogelijk vatbaarder voor infecties zijn
- Patiënten met lymfopenie

---

## Virale reactivering

In klinische onderzoeken met tofacitinib zijn virale reactivering en gevallen van reactivering van het herpesvirus (bijv. herpes zoster) waargenomen. Bij patiënten die worden behandeld met tofacitinib blijkt de incidentie van herpes zoster verhoogd te zijn bij:

- Japanse en Koreaanse patiënten.
- Patiënten met een absoluut lymfocytenaantal (ALC) van minder dan  $1.0 \times 10^9/l$ .
- Patiënten met een lang bestaande RA die eerder al behandeld zijn met twee of meer biologische DMARD's.
- Patiënten met UC behandeld met tweemaal daags 10 mg filmomhulde tablet.

---

## Ernstige ongewenste cardiovasculaire voorvallen (inclusief myocardinfarct)

Er zijn ernstige ongewenste cardiovasculaire voorvallen (MACE, major adverse cardiovascular events) waargenomen bij patiënten die tofacitinib namen.

Bij patiënten van 65 jaar en ouder, patiënten die al lang roken of in het verleden langdurig hebben gerookt en patiënten met een geschiedenis van atherosclerotische cardiovasculaire ziekten of andere cardiovasculaire risicofactoren mag tofacitinib alleen worden gebruikt als er geen geschikte behandelalternatieven zijn.

Patiënten dient geadviseerd te worden hoe ze potentiële symptomen van MACE kunnen herkennen en om dan direct urgente medische hulp te zoeken als ze deze symptomen ervaren.

---

## Maligniteiten en lymfoproliferatieve aandoeningen

Tofacitinib kan de afweer van de gastheer tegen maligniteiten beïnvloeden.

In een gerandomiseerd veiligheidsonderzoek na toelating bij patiënten met RA van 50 jaar of ouder met ten minste één bijkomende cardiovasculaire risicofactor werd een verhoogde incidentie van maligniteiten, met name niet-melanoom huidkanker (NMSC), longkanker en lymfoom, waargenomen bij gebruik van tofacitinib in vergelijking met TNF-remmers.

NMSC, longkanker en lymfoom bij met tofacitinib behandelde patiënten zijn ook waargenomen in andere klinische onderzoeken en na het in de handel brengen.

In klinische onderzoeken en na het in de handel brengen, werden andere maligniteiten waargenomen, waaronder, maar niet beperkt tot, borstkanker, melanoom, prostaatkanker en pancreaskanker.

Bij patiënten van 65 jaar en ouder, patiënten die al lang roken of in het verleden langdurig hebben gerookt en patiënten met andere risicofactoren voor maligniteiten (bijv. huidige maligniteit of een voorgeschiedenis van maligniteit anders dan met succes behandelde niet-melanome huidkanker) mag tofacitinib alleen worden gebruikt als er geen geschikte behandelingsalternatieven zijn.

Periodieke controle van de huid wordt aanbevolen voor alle patiënten, vooral degenen met een verhoogd risico op huidkanker.

---

## Interstitiële longziekte

Voorvallen van interstitiële longziekte (waarvan sommige met dodelijke afloop) zijn gemeld bij patiënten die met tofacitinib zijn behandeld in klinische onderzoeken naar RA en na het in de handel brengen, hoewel de rol van januskinase (JAK)-remming bij deze voorvallen niet bekend is. Van Aziatische RA patiënten is bekend dat ze een hoger risico op interstitiële longziekte hebben; daarom is voorzichtigheid geboden bij de behandeling van deze patiënten.

---

## Gastro-intestinale perforaties

In klinische onderzoeken zijn voorvallen van gastro-intestinale perforatie gemeld, hoewel de rol van JAK-remming bij deze voorvallen niet bekend is.

Tofacitinib dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een verhoogd risico op gastro-intestinale perforatie (bijv. patiënten met een voorgeschiedenis van diverticulitis, patiënten met gelijktijdig gebruik van corticosteroiden en/of niet-steroïdale ontstekingsremmers). Patiënten met nieuw ontstane abdominale tekenen of symptomen dienen onmiddellijk te worden geëvalueerd voor een vroegtijdige vaststelling van gastro-intestinale perforatie.

---

## Vaccinaties

Het wordt aanbevolen om alle patiënten, in het bijzonder patiënten met pJIA of jPsA, voordat tofacitinib wordt gestart, alle vaccinaties volgens de huidige vaccinatierichtlijnen te laten doorlopen.

Het wordt aanbevolen om levende vaccins niet gelijktijdig met tofacitinib te geven. Bij de beslissing om vóór behandeling met tofacitinib levende vaccins te gebruiken, dient rekening te worden gehouden met de reeds bestaande immunosuppressie bij de betreffende patiënt.

Profylactische toediening van het zostervaccin dient te worden overwogen in overeenstemming met vaccinatierichtlijnen. In het bijzonder dient rekening te worden gehouden met patiënten met een lang bestaande RA die eerder al behandeld zijn met twee of meer biologische DMARD's. Levend zostervaccin dient uitsluitend te worden toegediend aan patiënten met een bekende voorgeschiedenis van waterpokken of aan degenen die seropositief zijn voor het varicellazostervirus. Als de voorgeschiedenis van waterpokken als onzeker of onbetrouwbaar wordt beschouwd, wordt aanbevolen te testen op antilichamen tegen varicellazostervirus.

Vaccinatie met levende vaccins dient ten minste 2 weken maar bij voorkeur 4 weken, vóór aanvang van de behandeling met tofacitinib te gebeuren of in overeenstemming met de huidige vaccinatierichtlijnen met betrekking tot immunomodulerende geneesmiddelen.

---

## Leverenzymen

Behandeling met tofacitinib ging bij sommige patiënten gepaard met een verhoogde incidentie van verhoogde leverenzymen. Voorzichtigheid is geboden wanneer starten van een behandeling met tofacitinib wordt overwogen bij patiënten met verhoogd alanineaminotransferase (ALAT) of aspartaataminotransferase (ASAT), vooral bij het starten in combinatie met potentieel hepatotoxische geneesmiddelen zoals MTX. Na het starten worden regelmatige controle van levertesten en onmiddellijk onderzoek naar de oorzaken van waargenomen toenames in leverenzymen aanbevolen om mogelijke gevallen van door geneesmiddelen veroorzaakt leverletsel vast te stellen (zie ook tabel 2). Indien door geneesmiddelen veroorzaakt leverletsel wordt vermoed, dient de toediening van tofacitinib te worden onderbroken totdat deze diagnose is uitgesloten.

---

**RAADPLEEG DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN VOOR MEER  
INFORMATIE OVER HET VOORSCHRIJVEN VAN TOFACITINIB.**

## Begeleiding van patiënten

**Het is belangrijk dat u de risico's verbonden aan het gebruik van tofacitinib met uw patiënten en, indien van toepassing, hun verzorgers bespreekt.**

Er is een patiëntenwaarschuwingskaart ontwikkeld om patiënten te informeren over de risico's verbonden aan tofacitinib en hen eraan te herinneren onmiddellijk medische hulp in te roepen als ze één of meer van de genoemde tekenen en symptomen krijgen.

Het is belangrijk dat artsen:

- de patiëntenwaarschuwingskaart verstrekken aan iedere patiënt die tofacitinib voorgeschreven krijgt;
- patiënten eraan herinneren de patiëntwaarschuwingskaart te gebruiken;
- met iedere patiënt de risico's bespreken en ervoor zorgen dat de patiënt de mogelijke risico's van de behandeling begrijpt;
- bij patiënten benadrukken de patiëntwaarschuwingskaart bij zich te dragen, vooral wanneer ze bij een arts op het spreekuur en/of bij de spoedeisende hulp komen;
- patiënten adviseren om deze kaart na de laatste dosis tofacitinib nog minstens 2 maanden bij zich te dragen.

U dient patiënten eraan te herinneren om onmiddellijk medische hulp in te roepen als ze:

- mogelijke symptomen van een stolsel in de longen of bloedvaten krijgen, zoals plotselinge kortademigheid of moeizaam ademen, pijn op de borst of in de bovenrug, zwelling van een arm of been, pijnlijk of gevoelig been, roodheid of juist bleekheid van een arm of been;
- tijdens of kort na inname van tofacitinib mogelijke symptomen van een allergische reactie krijgen, zoals beklemmend gevoel op de borst, piepende ademhaling, ernstige duizeligheid of een licht gevoel in het hoofd, zwelling van de lippen, tong of keel, jeuk of huiduitslag;
- symptomen van een infectie krijgen, zoals koorts, aanhoudend hoesten, gewichtsverlies of extreme vermoeidheid;
- symptomen van herpes zoster krijgen, zoals een pijnlijke huiduitslag of blaren;
- in nauw contact zijn geweest met iemand die tuberculose heeft;
- ernstige pijn of een beklemmend gevoel op de borst krijgen (mogelijk uitstralend naar armen, kaak, nek en rug) of last krijgen van kortademigheid, koud zweet, een licht gevoel in het hoofd of plotselinge duizeligheid, omdat dit tekenen van een hartaanval kunnen zijn;
- een nieuw gezwel op de huid of veranderingen in een bestaande moedervlek of andere vlek opmerken;
- symptomen van interstitiële longziekte krijgen, zoals kortademigheid;
- buikklasten krijgen, zoals maagpijn, buikpijn, bloed in de ontlasting of een verandering in de stoelgang met koorts;
- een gele huid of last van misselijkheid of braken krijgen;
- een vaccin toegediend dienen te krijgen. Bepaalde typen vaccins mogen niet worden toegediend terwijl de patiënt tofacitinib gebruikt;
- zwanger worden of van plan zijn zwanger te worden.

## Risicocommunicatie

Er zijn twee checklijsten ontwikkeld, die u vóór en tijdens de behandeling met tofacitinib dient te gebruiken. Ze zijn bedoeld om u te herinneren aan de risico's die samenhangen met het gebruik van tofacitinib en de testen die vóór en tijdens de behandeling met tofacitinib worden aanbevolen.

Alle voorlichtingsmaterialen, met inbegrip van de patiëntenwaarschuwingskaart en de checklijsten voor het starten/onderhouden van de behandeling, zijn beschikbaar op [www.pfizer.nl/product/xeljanz/armm](http://www.pfizer.nl/product/xeljanz/armm).

## Continue risicobeoordeling

### UC

Om de risico's met betrekking tot tofacitinib in de behandeling van UC te blijven karakteriseren, heeft Pfizer toegezegd mee te werken aan een prospectief, niet-interventioneel, actief surveillanceonderzoek met behulp van Europese UC-registers, waaronder het Europese register United Registries for Clinical Assessment and Research (UR-CARE).

Het doel van deze actieve observatiestudies is om het veiligheidsprofiel van tofacitinib binnen de klinische praktijk bij patiënten met UC verder te begrijpen en te karakteriseren. Dit omvat een subanalyse van het veiligheidsprofiel bij patiënten die worden behandeld met tofacitinib 10 mg tweemaal daags als onderhoudstherapie.

Artsen kunnen meer te weten komen over dit register via de volgende website:

**UR-CARE** <https://www.ecco-ibd.eu/science/ur-care.html>

## Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb; website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

U kunt extra materiaal opvragen bij de afdeling Medische Informatie van Pfizer via het telefoonnummer 0800-MEDINFO (63 34 636).

Het materiaal is online beschikbaar op de website [www.pfizer.nl/product/xeljanz/armm](http://www.pfizer.nl/product/xeljanz/armm). Aanvullende informatie betreffende tofacitinib is beschikbaar in de Samenvatting van productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op <http://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/>.

