

CHECKLIJST VOOR VOORSCHRIJVERS BIJ HET STARTEN VAN DE BEHANDELING MET tofacitinib (GEBRUIK DEZE VOORAFGAAND AAN DE EERSTE TOEDIENING VAN TOFACITINIB)

Patiënt:

Datum:

De behandeling met tofacitinib van patiënten met reumatoïde artritis (RA), arthritis psoriatica (PsA), spondylitis ankylopoetica (SA), colitis ulcerosa (Ulcerative Colitis [UC]) of juveniele idiopathische artritis (JIA) dient te worden gestart en te worden begeleid door een gespecialiseerde arts met ervaring in de diagnostisering en behandeling van de desbetreffende aandoening.

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 myocardinfarcten en maligniteiten, met name niet-melanoom huidkanker, longkanker en lymfoom, waargenomen bij gebruik van tofacitinib in vergelijking met tumornecrosefactorremmers (TNF-remmers).

Ernstige gevallen van veneuze trombo-embolie (VTE), waaronder longembolie (PE), waarvan sommige met dodelijke afloop, en diepe veneuze trombose (DVT), zijn waargenomen bij patiënten die tofacitinib gebruikten. In een klinisch onderzoek met tofacitinib bij RA-patiënten van 50 jaar en ouder met tenminste één cardiovasculaire risicofactor werd een dosisafhankelijk verhoogd risico op VTE waargenomen, in vergelijking met TNF-remmers.

Er zijn voorvallen van ernstige infecties, VTE (DVT en PE), cardiovasculair risico (met uitzondering van myocardinfarct [MI]), MI, herpes zoster, tuberculose en andere opportunistische infecties, maligniteit (met inbegrip van lymfoom en longkanker), mortaliteit (ongeacht de oorzaak), gastro-intestinale perforaties, interstiële longziekte en afwijkende laboratoriumwaarden gemeld bij patiënten die in klinische onderzoeken met tofacitinib werden behandeld.

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).

Patiënten dienen nauwlettend te worden gecontroleerd op tekenen en symptomen en afwijkende laboratoriumwaarden om deze risico's vroegtijdig te onderkennen.

Deze checklijst voor het starten van de behandeling is bedoeld om u te herinneren aan de risico's die samenhangen met het gebruik van tofacitinib, en de testen die voorafgaand aan de eerste toediening van tofacitinib worden aanbevolen.

Controleer vóórdát de patiënt tofacitinib gebruikt het volgende:

	Ja	Nee
ZIJN ER AANWIJZINGEN DAT DEZE PATIËNT EEN LEVERINSUFFICIËNTIE HEEFT (CHILD-PUGH A, B OF C)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Let op:

- Ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh C): tofacitinib mag niet worden gebruikt.
- Matige leverinsufficiëntie (Child-Pugh B):
 - RA, PsA en SA: tofacitinib-dosis dient te worden verlaagd naar eenmaal daags 5 mg.
 - UC: de dosis dient te worden verlaagd naar eenmaal daags 5 mg wanneer de aangegeven dosis bij een normale leverfunctie tweemaal daags 5 mg is. De dosis dient te worden verlaagd naar tweemaal daags 5 mg wanneer de aangegeven dosis bij een normale leverfunctie tweemaal daags 10 mg is.
 - JIA: de tofacitinib-dosis dient te worden verlaagd naar eenmaal daags 5 mg of eenmaal daags een op gewicht gebaseerde, equivalente hoeveelheid wanneer de aangegeven dosis bij een normale leverfunctie tweemaal daags 5 mg is.
- Lichte leverinsufficiëntie (Child-Pugh A): geen dosisaanpassing nodig.

	Ja	Nee
ZIJN ER AANWIJZINGEN DAT DEZE PATIËNT EEN NIERINSUFFICIËNTIE HEEFT (OP BASIS VAN CREATININEKLARING)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Let op:

- Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <30 ml/min):
 - RA, PsA en SA: tofacitinib-dosis dient te worden verlaagd naar eenmaal daags 5 mg.
 - UC: de dosis dient te worden verlaagd naar eenmaal daags 5 mg wanneer de aangegeven dosis bij een normale nierfunctie tweemaal daags 5 mg is. De dosis dient te worden verlaagd naar tweemaal daags 5 mg wanneer de aangegeven dosis bij een normale nierfunctie tweemaal daags 10 mg is. Patiënten met ernstige nierinsufficiëntie dienen op een verlaagde dosis te blijven, zelfs na hemodialyse.
 - JIA: de tofacitinib-dosis dient te worden verlaagd naar eenmaal daags 5 mg of eenmaal daags een op gewicht gebaseerde, equivalente hoeveelheid wanneer de aangegeven dosis bij een normale nierfunctie tweemaal daags 5 mg is.
- Lichte (creatinineklaring 50-80 ml/min) of matige (creatinineklaring 30-49 ml/min) nierinsufficiëntie: geen dosisaanpassing nodig.

CHEKLIJST VOOR VOORSCHRIJVERS BIJ HET STARTEN VAN DE BEHANDELING MET tofacitinib (GEBRUIK DEZE VOORAFGAAND AAN DE EERSTE TOEDIENING VAN TOFACITINIB)

	Ja	Nee
IS DEZE PATIËNT MOMENTEEL ZWANGER OF VAN PLAN ZWANGER TE WORDEN?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Heeft u de vrouwelijke patiënt verteld dat:	Ja	Nee
– het gebruik van tofacitinib is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
– vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen te worden geadviseerd om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met tofacitinib en tot ten minste 4 weken na de laatste dosis?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GEEFT DEZE PATIËNT MOMENTEEL BORSTVOEDING OF IS DEZE PATIËNT VAN PLAN BORSTVOEDING TE GEVEN?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Heeft u de vrouwelijke patiënt verteld dat het gebruik van tofacitinib is gecontra-indiceerd tijdens het geven van borstvoeding?	Ja	Nee
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
GEBRUIKT DEZE PATIËNT MOMENTEEL BIOLOGISCHE MIDDELEN OF KRACHTIGE IMMUNOSUPPRESSIVA?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Let op:		
• Gebruik van tofacitinib dient te worden vermeden in combinatie met biologische middelen zoals TNF-antagonisten, interleukine (IL)-1R-antagonisten, IL-6R-antagonisten, anti-CD20 monoklonale antilichamen, IL-17-antagonisten, IL-12/IL-23-antagonisten, anti-integrines, selectieve co-stimulatoire modulators en krachtige immunosuppressiva zoals azathioprine, ciclosporine, 6-mercaptopurine en tacrolimus, vanwege de kans op een verhoogde immuunsuppressie en een verhoogd risico op infectie.		
IS DE PATIËNT 65 JAAR OF OUDER?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zo ja:	Ja	Nee
• Heeft u een alternatieve behandeling overwogen gezien het verhoogde risico op ernstige infecties, MI en maligniteiten en mortaliteit (ongeacht de oorzaak)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Let op:		
• Bij patiënten van 65 jaar en ouder dient tofacitinib alleen te worden gebruikt als er geen geschikte behandelalternatieven zijn.		
IS DE PATIËNT 65 JAAR OF OUDER, EEN HUIDIGE LANGDURIGE ROKER OF EEN VOORMALIGE LANGDURIGE ROKER OF HEEFT HIJ/ZIJ EEN VOORGESCHIEDENIS VAN ATHEROSCLEROTISCHE CARDIOVASCULAIRE ZIEKTEN OF ANDERE CARDIOVASCULAIRE RISICOFACTOREN?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zo ja:	Ja	Nee
• Zijn er geschikte behandelalternatieven beschikbaar voor de patiënt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Let op:		
• Gezien het verhoogde risico op ernstige ongewenste cardiovasculaire voorvallen (waaronder MI), dient tofacitinib alleen bij deze patiënten te worden gebruikt als er geen geschikte behandelalternatieven beschikbaar zijn.		
HEEFT U MET DE PATIËNT BESPROKEN HOE HIJ/ZIJ SYMPTOMEN VAN ERNSTIGE ONGEWENSTE CARDIOVASCULAIRE VOORVALLEN KAN HERKENNEN EN ONMIDDELIJK MEDISCHE HULP MOET INROEPEN ALS HIJ/ZIJ DEZE ERVAART?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Let op:		
• De patiënt dient geïnformeerd te worden medische hulp in te roepen als hij/zij plotseling ernstige pijn op de borst of benauwdheid ontwikkelt (die zich kan verspreiden naar armen, kaak, nek en rug), kortademigheid, koud zweet, licht gevoel in het hoofd of plotselinge duizeligheid.		
IS DE PATIËNT 65 JAAR OF OUDER, EEN HUIDIGE LANGDURIGE ROKER OF EEN VOORMALIGE LANGDURIGE ROKER OF HEEFT HIJ/ZIJ ANDERE MALIGNITEITSRISICOFACTOREN (BIJV. HUIDIGE OF VOORGESCHIEDENIS VAN MALIGNITEITEN ANDERS DAN EEN MET SUCCES BEHANDELDE NIET-MELANOOM HUIDKANKER)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Zo ja:	Ja	Nee
• Zijn er geschikte behandelalternatieven beschikbaar voor de patiënt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Let op:		
• Gezien het verhoogde risico op maligniteiten dient tofacitinib alleen te worden gebruikt als er geen geschikte behandelalternatieven beschikbaar zijn.		

CHEKLIJST VOOR VOORSCHRIJVERS BIJ HET STARTEN VAN DE BEHANDELING MET tofacitinib (GEBRUIK DEZE VOORAFGAAND AAN DE EERSTE TOEDIENING VAN TOFACITINIB)

HEEFT DEZE PATIËNT BEKENDE RISICOFACTOREN VOOR VTE, ANDERS DAN RISICOFACTOREN VOOR ONGEWENSTE CARDIOVASCULAIRE VOORVALLEN EN MALIGNITEIT? Ja Nee

Let op:

- Tofacitinib dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met bekende risicofactoren voor VTE, ongeacht de indicatie of dosering.
- Risicofactoren voor VTE, anders dan risicofactoren voor ongewenste cardiovasculaire voorvallen en maligniteit zijn:
 - eerdere VTE,
 - een zware operatie moeten ondergaan,
 - beperkingen in mobiliteit,
 - gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva of hormonale substitutietherapie,
 - erfelijke stollingsziekte.

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.

HEEFT U DEZE PATIËNT VERTELD HOE HIJ/ZIJ DE SYMPTOMEN VAN VTE KAN HERKENNEN EN DAT HIJ/ZIJ ONMIDDELIJK MEDISCHE HULP MOET INSCHAKELEN ALS HIJ/ZIJ DEZE ERVAART? Ja Nee

Let op:

- De patiënt moet worden verteld dat hij/zij medische hulp moet inschakelen als hij/zij gedurende de behandeling met tofacitinib de volgende klachten ontwikkelt:
 - plotselinge kortademigheid of moeizaam ademen;
 - pijn op de borst of in de bovenrug;
 - zwelling van een arm of been;
 - pijnlijk of gevoelig been of rode of bleke verkleuring van een arm of been.

Onderzoek patiënten met tekenen en symptomen van VTE onmiddellijk en staak de behandeling met tofacitinib bij patiënten bij wie VTE wordt vermoed, ongeacht de indicatie of dosering.

HEEFT DEZE PATIËNT ACTIEVE INFECTIES, WAARONDER LOKALE INFECTIES? Ja Nee

Let op:

- Tofacitinib dient niet te worden gestart bij patiënten met actieve tuberculose, ernstige infecties, zoals sepsis, of opportunistische infecties.
- De risico's en voordelen van de behandeling dienen te worden overwogen voordat tofacitinib wordt gestart bij 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 vatbaar kunnen zijn voor infectie (bijv. voorgeschiedenis van chronische longziekte).

IS DEZE PATIËNT BEOORDEELD EN GETEST OP LATENTE OF ACTIEVE TUBERCULOSE? Ja Nee

Let op:

- Patiënten dienen vóór, en volgens de huidige RIVM-richtlijn Tuberculose, tijdens de behandeling met tofacitinib te worden beoordeeld en getest op latente of actieve tuberculose.
- Patiënten met latente tuberculose dienen met standaard antimycobacteriële therapie te worden behandeld alvorens tofacitinib toe te dienen.
- Antituberculose therapie dient te worden overwogen bij patiënten met latente of actieve tuberculose in overeenstemming met de geldende richtlijnen.

CHECKLIJST VOOR VOORSCHRIJVERS BIJ HET STARTEN VAN DE BEHANDELING MET tofacitinib (GEBRUIK DEZE VOORAFGAAND AAN DE EERSTE TOEDIENING VAN TOFACITINIB)

HEEFT U DEZE PATIËNT VERTELD DAT VIRALE REACTIVERING IS WAARGENOMEN BIJ PATIËNTEN DIE TOFACITINIB GEBRUIKEN? Ja Nee

Let op:

- Bij patiënten die worden behandeld met tofacitinib kan het risico op herpes zoster verhoogd zijn bij:
 - Japanse of Koreaanse patiënten;
 - patiënten met een lang bestaande RA die eerder al behandeld zijn met twee of meer biologische DMARD's;
 - patiënten met een ALC van minder dan 1.000 cellen/mm³;
 - patiënten die worden behandeld met tweemaal daags 10 mg.

HEEFT DEZE PATIËNT EEN VOORGESCHIEDENIS VAN DIVERTICULITIS? Ja Nee

Let op:

- 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-steroidale ontstekingsremmers [NSAID's]).

ZIJN BIJ DEZE PATIËNT HET LYMFOCYTENAANTAL EN NEUTROFIELENAANTAL EN DE HEMOGLOBINEWAARDE BEPAALD? Ja Nee

Let op:

- Starten van de behandeling wordt niet aanbevolen bij patiënten met:
 - een laag absoluut lymfocytenaantal (ALC) (<0,75 x 10⁹/l bij volwassen patiënten en pediatrie patiënten);
 - een laag absoluut neutrofielenaantal (ANC) (<1,0 x 10⁹/l bij volwassen patiënten en <1,2 x 10⁹/l bij pediatrie patiënten);
 - een lage hemoglobinewaarde (<5,6 mmol/l bij volwassen patiënten en <6,1 mmol/l bij pediatrie patiënten).

IS BIJ DE PATIËNT ALANINEAMINOTRANSFERASE (ALAT) OF ASPARTAAMINOTRANSFERASE (ASAT) VERHOOGD? Ja Nee

Let op:

- Voorzichtigheid is geboden wanneer een behandeling met tofacitinib wordt overwogen bij patiënten met verhoogd ALAT of ASAT.
- Na de start worden routinematige monitoring van levertests en het direct onderzoeken van de oorzaken van waargenomen leverenzymverhogingen aanbevolen om potentiële gevallen van door geneesmiddelen geïnduceerde leverbeschadiging te identificeren.

ZIJN ALLE VACCINATIES VAN DEZE PATIËNT UP-TO-DATE, IN OVEREENSTEMMING MET DE HUIDIGE VACCINATIERICHTLIJNEN? Ja Nee

Let op:

- Het wordt aanbevolen dat, voordat behandeling met tofacitinib wordt gestart, alle patiënten, in het bijzonder patiënten met pJIA of jPsA, alle vaccinaties volgens de huidige vaccinatierichtlijnen hebben gehad. Het wordt aanbevolen om levende vaccins niet gelijktijdig met tofacitinib te geven. Bij de beslissing om vóór de behandeling met tofacitinib levende vaccins te gebruiken, dient rekening te worden gehouden met de reeds bestaande immunosuppressie bij de betreffende patiënt.
- Profylactische toediening van zoster-vaccin 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. Als een levend zoster-vaccin wordt toegediend, dient het 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 om te testen op antilichamen tegen het 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.

CHECKLIJST VOOR VOORSCHRIJVERS BIJ HET STARTEN VAN DE BEHANDELING MET tofacitinib (GEBRUIK DEZE VOORAFGAAND AAN DE EERSTE TOEDIENING VAN TOFACITINIB)

Gesprek met uw patiënten:

	Ja	Nee
HEEFT U DE ALGEMENE VOORDELEN EN RISICO'S VAN TOFACITINIB MET UW PATIËNT BESPROKEN?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HEEFT U DE PATIËNTENWAARSCHUWINGSKAART AAN UW PATIËNT GEGEVEN?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
HEEFT U HET GEBRUIK VAN DE PATIËNTENWAARSCHUWINGSKAART MET UW PATIËNT BESPROKEN?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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.

U kunt extra materiaal opvragen bij de afdeling Medische Informatie van Pfizer via telefoonnummer 0800-MEDINFO (63 34 636). Het materiaal is online beschikbaar op de website www.pfizer.nl/product/xeljanz/armm.

Aanvullende informatie betreffende tofacitinib is beschikbaar in de Samenvatting van productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op www.geneesmiddeleninformatiebank.nl.

CHECKLIJST VOOR VOORSCHRIJVERS TIJDENS DE BEHANDELING MET tofacitinib (GEBRUIK DEZE BIJ DE VERVOLGBEZOeken VAN PATIËNTEN DIE TOFACITINIB KRIJGEN)

Patiënt:

Datum:

Ernstige gevallen van veneuze trombo-embolie (VTE), waaronder longembolie (PE), waarvan sommige met dodelijke afloop, en diepe veneuze trombose (DVT) zijn waargenomen bij patiënten die tofacitinib gebruikten. In een klinisch onderzoek met tofacitinib bij reumatoïde artritis (RA)-patiënten van 50 jaar en ouder die tenminste één cardiovasculaire risicofactor hadden, werd een dosisafhankelijk verhoogd risico op VTE waargenomen, in vergelijking met tumornecrosefactorremmers (TNF-remmers).

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 myocardinfarcten en maligniteiten, met name niet-melanoom huidkanker, longkanker en lymfoom, waargenomen bij gebruik van tofacitinib in vergelijking met TNF-remmers.

Er zijn voorvallen van ernstige infecties, cardiovasculair risico (met uitzondering van myocardinfarct [MI]), MI, herpes zoster, tuberculose en andere opportunistische infecties, maligniteit (met inbegrip van lymfoom en longkanker), mortaliteit (ongeacht de oorzaak), gastro-intestinale perforaties, interstitiële longziekte en afwijkende laboratoriumwaarden gemeld bij patiënten die in klinische onderzoeken met tofacitinib werden behandeld.

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).

Patiënten dienen nauwlettend te worden gecontroleerd op tekenen en symptomen en afwijkende laboratoriumwaarden om deze risico's vroegtijdig te onderkennen.

Deze checklijst voor het onderhouden van de behandeling is bedoeld om u te herinneren aan de risico's die samenhangen met het gebruik van tofacitinib, en de testen die tijdens behandeling met tofacitinib worden aanbevolen.

Controleer tijdens de behandeling met tofacitinib bij elk bezoek het volgende:

	Ja	Nee
HEEFT U VOOR PATIËNTEN MET JUVENIELE IDIOPATHISCHE ARTRITIS (JIA) DIE GEDURENDE 18 WEKEN TOFACITINIB HEBBEN GEBRUIKT EN GEEN KLINISCHE VERBETERING LATEN ZIEN, ONDERSTAANDE IN OVERWEGING GENOMEN?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none">• 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 opnieuw zorgvuldig te worden overwogen.		

	Ja	Nee
IS DEZE PATIËNT MOMENTEEL ZWANGER OF VAN PLAN ZWANGER TE WORDEN?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Let op:

- Gebruik van tofacitinib tijdens de zwangerschap is gecontra-indiceerd.
- Vrouwen die zwanger kunnen worden, dienen te worden geadviseerd om effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met tofacitinib en gedurende ten minste 4 weken na de laatste dosis.

	Ja	Nee
GEEFT DEZE PATIËNT MOMENTEEL BORSTVOEDING OF IS ZIJ VAN PLAN BORSTVOEDING TE GEVEN?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Let op:

- Gebruik van tofacitinib tijdens de borstvoeding is gecontra-indiceerd.

	Ja	Nee
IS DE PATIËNT 65 JAAR OF OUDER?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Zo ja:

- Heeft u een alternatieve behandeling overwogen gezien het verhoogde risico op ernstige infecties, MI en maligniteiten en mortaliteit (ongeacht de oorzaak)?

Let op:

- Bij patiënten van 65 jaar en ouder dient tofacitinib alleen te worden gebruikt als er geen geschikte behandelalternatieven zijn.

CHECKLIJST VOOR VOORSCHRIJVERS TIJDENS DE BEHANDELING MET tofacitinib (GEBRUIK DEZE BIJ DE VERVOLGBEZOeken VAN PATIËNTEN DIE TOFACITINIB KRIJGEN)

IS DE PATIËNT 65 JAAR OF OUDER, EEN HUIDIGE LANGDURIGE ROKER OF EEN VOORMALIGE LANGDURIGE ROKER OF HEEFT HIJ/ZIJ EEN VOORGESCHIEDENIS VAN ATHEROSCLEROTISCHE CARDIOVASCULAIRE ZIEKTEN OF ANDERE CARDIOVASCULAIRE RISICOFACTOREN? Ja Nee

Zo ja:

- Zijn er geschikte behandelalternatieven beschikbaar voor de patiënt? Ja Nee

Let op:

- Gezien het verhoogde risico op ernstige ongewenste cardiovasculaire voorvallen (waaronder MI), dient tofacitinib alleen bij deze patiënten te worden gebruikt als er geen geschikte behandelalternatieven beschikbaar zijn.

IS DE PATIËNT 65 JAAR OF OUDER, EEN HUIDIGE LANGDURIGE ROKER OF EEN VOORMALIGE LANGDURIGE ROKER OF HEEFT HIJ/ZIJ ANDERE MALIGNITEITSRISICOFACTOREN (BIJV. HUIDIGE OF VOORGESCHIEDENIS VAN MALIGNITEITEN ANDERS DAN EEN MET SUCCES BEHANDELDE NIET-MELANOOM HUIDKANKER)? Ja Nee

Zo ja:

- Zijn er geschikte behandelalternatieven beschikbaar voor de patiënt? Ja Nee

Let op:

- Gezien het verhoogde risico op maligniteiten dient tofacitinib alleen te worden gebruikt als er geen geschikte behandelalternatieven beschikbaar zijn.

HEEFT DE PATIËNT RISICOFACTOREN VOOR VTE ONTWIKKELD, ANDERS DAN RISICOFACTOREN VOOR ONGEWENSTE CARDIOVASCULAIRE VOORVALLEN EN MALIGNITEIT? Ja Nee

Let op:

- Tofacitinib dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met bekende risicofactoren voor VTE, ongeacht de indicatie of dosering.
- Risicofactoren voor VTE, anders dan risicofactoren voor ongewenste cardiovasculaire voorvallen en maligniteit zijn:
 - eerdere VTE,
 - een zware operatie moeten ondergaan,
 - beperkingen in mobiliteit,
 - gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva of hormonale substitutietherapie,
 - erfelijke stollingsziekte.

Onderzoek onmiddellijk patiënten met tekenen en symptomen van VTE en staak de behandeling met tofacitinib bij patiënten bij wie VTE wordt vermoed, ongeacht de indicatie of dosering.

HEEFT U BIJ PATIËNTEN MET RA EN BEKENDE RISICOFACTOREN VOOR VTE DE D-DIMEERSPIEGELS LATEN TESTEN NA EEN BEHANDELING VAN ONGEVEER 12 MAANDEN EN IS:

- het D-dimeertestresultaat > 2x ULN? Ja Nee
- Zo ja, wegen de klinische voordelen op tegen de risico's van voorzetting van de behandeling met tofacitinib? Ja Nee

HEEFT U VOOR COLITIS ULCEROSA (ULCERATIVE COLITIS [UC])-PATIËNTEN MET EEN AFGENOMEN RESPONS OP TWEEMAAL DAAGS 5 MG TOFACITINIB ALS ONDERHOUD ONDERSTAANDE IN OVERWEGING GENOMEN? Ja Nee

- Voor patiënten met UC die geen verhoogd risico lopen op VTE, ernstige ongewenste cardiovasculaire voorvallen (MACE) en maligniteiten, kan tofacitinib 10 mg oraal tweemaal daags worden overwogen als de patiënt niet heeft gereageerd op alternatieve behandelopties voor UC, zoals behandeling met een TNF-remmer.
- Tofacitinib 10 mg tweemaal daags voor onderhoudsbehandeling wordt niet aanbevolen bij patiënten met UC die VTE, MACE en maligniteitsrisicofactoren hebben gekend, tenzij er geen geschikte alternatieve behandeling is.

CHEKLIJST VOOR VOORSCHRIJVERS TIJDENS DE BEHANDELING MET tofacitinib (GEBRUIK DEZE BIJ DE VERVOLGBEZOeken VAN PATIËNTEN DIE TOFACITINIB KRIJGEN)

HEEFT DEZE PATIËNT NIEUW ONTSTANE TEKENEN OF SYMPTOMEN VAN INFECTIE? Ja Nee

Let op:

- Patiënten dienen tijdens behandeling met tofacitinib conform de huidige RIVM-richtlijn Tuberculose, te worden beoordeeld en getest op latente of actieve infectie.
- Neem de volgende aanbevolen maatregelen als tijdens de behandeling een nieuwe infectie ontstaat:
 - Onderbreek de behandeling met tofacitinib
 - Voer onmiddellijk een volledig diagnostisch onderzoek uit dat geschikt is voor een patiënt met een verzwakt immuunsysteem
 - Start een geschikte antimicrobiële therapie
 - Controleer de patiënt en het aantal neutrofielen nauwlettend

HEEFT DEZE PATIËNT NIEUW ONTSTANE BUIKKLACHTEN OF -SYMPTOMEN? Ja Nee

Let op:

- Patiënten die zich met nieuw ontstane buikklasten presenteren, dienen onmiddellijk te worden onderzocht om een gastro-intestinale perforatie vroegtijdig op te sporen.

HEEFT DEZE PATIËNT NIEUW ONTSTANE OF VERERGERDE TEKENEN OF SYMPTOMEN VAN INTERSTITIËLE LONGZIEKTE? Ja Nee

Let op:

- Voorzichtigheid wordt aanbevolen bij patiënten met een voorgeschiedenis van chronische longziekte, aangezien zij vatbaarder voor infecties kunnen zijn. Voorvallen van interstitiële longziekte (waarvan sommige met dodelijke afloop) zijn gemeld bij patiënten die met tofacitinib werden behandeld.

IS HET ABSOLUUT LYMFOCYTENAANTAL (ALC) GECONTROLEERD? Ja Nee

Let op:

- Als het aantal lymfocyten tussen 0,50 en 0,75 x 10⁹/l ligt (twee opeenvolgende routinetesten tussen deze waarden), dient de toediening van tofacitinib 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 naar tweemaal daags 5 mg tofacitinib.
- Hervat tofacitinib zoals klinisch aangewezen zodra de ALC hoger dan 0,75 x 10⁹/l is.
- Als de ALC lager dan 0,50 x 10⁹/l is (bevestigd door herhaald testen binnen 7 dagen), dient tofacitinib te worden gestaakt.
- De lymfocyten dienen bij aanvang en vervolgens elke 3 maanden te worden bepaald.

IS HET ABSOLUUT NEUTROFIELENAANTAL (ANC) GECONTROLEERD? Ja Nee

Let op:

- Als het absoluut neutrofielenaantal (ANC) hoger dan 1,0 x 10⁹/l is, handhaaft u de dosis.
- Als de ANC 0,50–1,0 x 10⁹/l is (twee opeenvolgende routinetesten tussen deze waarden), verlaagt of onderbreekt u de toediening. 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 naar tweemaal daags 5 mg tofacitinib.
- Wanneer de ANC hoger is dan 1,0 x 10⁹/l, dient de behandeling te worden hervat zoals klinisch aangewezen.
- Als de ANC <0,50 x 10⁹/l is (bevestigd door herhaald testen binnen 7 dagen), dient de behandeling te worden gestaakt.
- Neutrofielen dienen bij aanvang van de behandeling te worden bepaald, dan na 4 tot 8 weken en vervolgens elke 3 maanden.

IS HET ABSOLUUT NEUTROFIELENAANTAL (ANC) GECONTROLEERD? Ja Nee

Let op:

- Als het absoluut neutrofielenaantal (ANC) hoger dan 1,0 x 10⁹/l is, handhaaft u de dosis.
- Als de ANC 0,50–1,0 x 10⁹/l is (twee opeenvolgende routinetesten tussen deze waarden), verlaagt of onderbreekt u de toediening. 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 naar tweemaal daags 5 mg tofacitinib.
- Wanneer de ANC hoger is dan 1,0 x 10⁹/l, dient de behandeling te worden hervat zoals klinisch aangewezen.
- Als de ANC <0,50 x 10⁹/l is (bevestigd door herhaald testen binnen 7 dagen), dient de behandeling te worden gestaakt.
- Neutrofielen dienen bij aanvang van de behandeling te worden bepaald, dan na 4 tot 8 weken en vervolgens elke 3 maanden.

CHECKLIJST VOOR VOORSCHRIJVERS TIJDENS DE BEHANDELING MET tofacitinib (GEBRUIK DEZE BIJ DE VERVOLGBEZOeken VAN PATIËNTEN DIE TOFACITINIB KRIJGEN)

IS DE HEMOGLOBINEWAARDE GECONTROLEERD? Ja Nee

Let op:

- Als de daling minder dan of gelijk aan 1,24 mmol/l is en de waarde hoger dan of gelijk aan 5,6 mmol/l, handhaaft u de dosis.
- Als de daling meer dan 1,24 mmol/l is of de waarde lager dan 5,0 mmol/l (bevestigd door herhaald testen), onderbreekt u de toediening van tofacitinib totdat de hemoglobinewaarden genormaliseerd zijn.
- Hemoglobine dient te worden gecontroleerd bij aanvang van de behandeling, na 4 tot 8 weken behandeling en vervolgens iedere 3 maanden.

ZIJN DE TESTEN OP LEVERENZYMEN STANDAARD UITGEVOERD? Ja Nee

Let op:

- Standaardcontrole van de leverfunctie en onmiddellijk onderzoek naar de oorzaken van waargenomen toenames in leverenzymen worden aanbevolen om mogelijke gevallen van geneesmiddel-geïnduceerd leverletsel vast te stellen.
- Indien door geneesmiddelen veroorzaakt leverletsel wordt vermoed, dient de toediening van tofacitinib te worden onderbroken totdat deze diagnose is uitgesloten.

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.

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.

Aanvullende informatie betreffende tofacitinib is beschikbaar in de Samenvatting van productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op www.geneesmiddeleninformatiebank.nl.

**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, neutrofelen, 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 corticosteroiden 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.

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.

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. Aanvullende informatie betreffende tofacitinib is beschikbaar in de Samenvatting van productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op <http://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/>.

PATIËNTENWAARSCHUWINGSKAART

tofacitinib

Deze patiënt gebruikt tofacitinib.

Naam patiënt _____

Naam arts _____

Tel. arts _____

Datum waarop u begon met
het gebruiken van tofacitinib _____

Houd deze kaart bij u en laat hem zien aan elke arts of apotheker die bij uw zorg betrokken is.

Als u stopt met tofacitinib, draag deze kaart dan nog minstens 2 maanden na de laatste dosis tofacitinib bij u.

Zie de bijsluiter voor meer informatie.

Informeer uw arts of apotheker over ALLE medicijnen die u gebruikt, met inbegrip van receptmedicijnen, vrij verkrijgbare medicijnen, vitaminen en kruidensupplementen.

Gebruik van tofacitinib in combinatie met bepaalde medicijnen kan uw kans op bijwerkingen, verminderde weerstand en infecties vergroten.

Behandeling met tofacitinib kan het risico op infecties en kanker (zoals longkanker, lymfoom en niet-melanoom huidkanker) vergroten.

Patiënten van 65 jaar en ouder kunnen een verhoogd risico lopen op infecties, een hartaanval en bepaalde vormen van kanker. Uw arts kan besluiten dat tofacitinib niet geschikt is voor u.

Neem **onmiddellijk** contact op met uw arts als u:

- last krijgt van plotselinge kortademigheid of moeilijk ademen, pijn op de borst of in de bovenrug, gezwollen arm of been, pijnlijk of gevoelig been, roodheid of juist bleekheid van een arm of been. Dit kunnen tekenen zijn van een stolsel in de longen of bloedvaten;

- verschijnselen van een infectie krijgt, zoals koorts, aanhoudend hoesten, gewichtsverlies of extreme vermoeidheid;
- een pijnlijke huiduitslag of blaren krijgt (waaronder gordelroos);
- in nauw contact bent geweest met iemand die tuberculose heeft;

- ernstige pijn of een beklemmend gevoel op de borst krijgt (mogelijk uitstralend naar armen, kaak, nek en rug) of last krijgt van kortademigheid, koud zweet, een licht gevoel in het hoofd of plotselinge duizeligheid;
- heesheid of hoest die niet overgaat, bloed in slijm dat je ophoest, slikklachten, verdikking of knobbeltje in je lichaam, je poep verandert zonder reden of er zit bloed bij, veranderingen bij het plassen, bloed in je plas, bloed of afscheiding uit je vagina, je valt af zonder reden, je bent moe zonder reden;

- veranderingen van de huid waarneemt of veranderingen in bestaande moedervlekken of andere bestaande vlekken op de huid;
- verschijnselen van kortademigheid krijgt;
- buikklachten krijgt, zoals maagpijn, buikpijn, bloed in de ontlasting of een verandering in uw stoelgang gepaard gaand met koorts;
- een gele huid of last van misselijkheid of braken krijgt;
- een vaccin toegediend moet krijgen. Bepaalde typen vaccins mogen niet worden toegediend terwijl u tofacitinib gebruikt;

- zwanger wordt of van plan bent zwanger te worden. Tofacitinib mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap. Vrouwen die kinderen kunnen krijgen, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met tofacitinib en gedurende ten minste 4 weken na de laatste dosis;
- borstvoeding geeft. Vrouwen mogen tijdens de behandeling met tofacitinib geen borstvoeding geven.

Wilt u meer informatie over uw medicijn? Lees de bijsluiter. Ga met vragen over uw medicijn naar uw arts of apotheker.