

روفانیب[®]
توفاسیتینیب

HP.15745426-0.xxxxxx Barcodex

Rhofanib[®]
Tofacitinib



قرص روکش دار

این دفتراجه را قبل از شروع مصرف حتما مطالعه نمایید.

Film-coated tablet

Read the package leaflet before use



Hoodis Pars Print & Design

Name: Cover Leaflet Rhofanib
Edit: 02
Date: 16.02.97
Hoodis Code: HP.15745426-0.xxxx
Size: 115 x 47



روفانیب® توفاسیتینیب

قرص روکش دار

پیش از شروع مصرف این دارو محتوای
دفترچه راهنما را به دقت مطالعه کنید.

پیش از شروع مصرف روفانیب® محتوای دفترچه راهنما را به دقت مطالعه کنید. این دفترچه راهنما دربرگیرنده پاسخ شایع‌ترین سوالات در مورد داروی روفانیب® است. در صورتی که پاسخ تمامی سوالات شما در این دفترچه راهنما نیامده است، می‌توانید با پزشک یا داروساز خود تماس بگیرید. این دارو برای بیماری فعلی شما تجویز شده است؛ لذا از مصرف آن در موارد مشابه یا توصیه آن به دیگران خودداری نمایید. اطلاعات این دفترچه راهنما در تاریخی که در آخرین صفحه آمده است، به روز رسانی شده و ممکن است در برگیرنده آخرین اطلاعات علمی در مورد داروی شما نباشد. برای اطلاع از آخرین داده‌های علمی در مورد داروی خود با پزشک یا داروساز مشورت کنید. همچنین برای دسترسی به آخرین ویرایش این بروشور می‌توانید به وبسایت شرکت داروسازی نانوالوند به آدرس www.nanoalvand.com، بخش راهنمایی بیماران مراجعه فرمایید.



روفانیب® چیست و حاوی چه ترکیباتی است؟

نام اختصاصی داروی شما روفانیب® و نام ژنریک آن توفاسیتینیب است. روفانیب® دارویی است که با کنترل سیستم ایمنی بدن در درمان بیماری آرتریت روماتوئید و آرتریت پسوریاتیک کاربرد دارد.

داروی روفانیب® به شکل قرص روکش دار ۵ میلی گرمی بوده و در بسته بندی ۵۶ عددی حاوی ۴ بلیستر ۱۴ عددی عرضه می گردد.

مواد جانبی: میکرو کریستالین سلولز، لاکتوز مونوهیدرات، کراس کارملوز سدیم، منیزیم استئارات، پلی اتیلن گلیکول، تری استین، تیتانیوم دی اکسید و هایپروملوز



روفانیب® در چه مواردی تجویز می شود؟

این دارو در درمان آرتریت روماتوئید متوسط تا شدید بیماران بزرگسالی تجویز می شود که علائم بیماری آنها با درمان با داروی متوترکسات بهبود نیافته است. روفانیب® ممکن است همزمان با داروی متوترکسات

و یا داروهای دیگر درمان آرتريت روماتوئيد تجویز شود. مورد مصرف دیگر این دارو در درمان آرتريت پسوریاتیک که پاسخ درمانی مناسب با داروی متوترکسات و یا سایر درمان‌های این بیماری نداشته است، می‌باشد.

روفانیب® همچنین ممکن است در درمان سایر بیماری‌ها که در اینجا به آنها اشاره نشده است نیز تجویز شود.


چه افرادی نباید روفانیب® را دریافت کنند؟



داروی روفانیب® در موارد زیر نباید مصرف شود:

- اگر در گذشته سابقه واکنش حساسیتی به توفاسیتینیب یا سایر مواد جانبی موجود در فرآورده داشته‌اید. در ابتدای بروشور لیست کاملی از مواد جانبی روفانیب® آورده شده است.
- اگر مبتلا به عفونت شدید هستید.

- اگر نارسایی حاد کبدی دارید.

 قبل از دریافت داروی روفانیب® چه مواردی را حتما باید به پزشک خود اطلاع دهید؟

- اگر سابقه‌ی حساسیت به توفاسیتینیب و یا هر کدام از اجزاء سازنده‌ی دارو را دارید؛

- اگر تا به حال به بیماری سل مبتلا شده‌اید و یا کسی در خانواده‌ی شما مبتلا به سل هست و یا قصد سفر به مناطقی را دارید که بیماری سل در آنجا رایج است؛

- اگر مبتلا به بیماری‌های ریوی، قلبی، کلیوی و کبدی هستید؛

- اگر پیوند کلیه داشته‌اید؛

- اگر مبتلا به هر نوع عفونتی از نوع باکتریایی، قارچی و یا ویروسی هستید و یا در حال درمان عفونت هستید؛

- اگر سابقه‌ی ابتلا به زونا (هرپس زوستر) را دارید؛

- اگر زخم عفونی در ناحیه‌ای از پوست خود دارید؛

- اگر مبتلا به دیابت هستید؛

- اگر میزان کلسترول خون شما بالا است؛

- اگر مبتلا به هپاتیت B و C و بیماری‌هایی که کبد شما را درگیر می‌کنند، هستید؛

- اگر مبتلا به ایدز هستید؛

- اگر سابقه‌ای از ابتلا به سرطان پوست یا ملانوما دارید و یا عضوی از خانواده شما این بیماری را داشته است؛

- اگر سابقه‌ی ابتلا به بیماری دایورتیکولیتیس، زخم معده و یا سوراخ‌شدگی و پارگی مری را دارید؛

- اگر دچار ضعف سیستم ایمنی به دلیل ابتلا به بیماری و یا مصرف داروهایی مانند متوترکسات و یا داروهای استروئیدی مانند دگزامتازون هستید؛

- اگر عمل جراحی و یا مداخلات پزشکی دیگری در پیش دارید؛

- اگر باردار هستید و یا قصد بارداری دارید، زیرا ایمنی مصرف روفانیب® در بارداری مشخص نیست؛

- در صورت شیردهی، زیرا ترشح این دارو در شیر مادر و یا احتمال آسیب به کودک شیرخوار مشخص نیست؛

- اگر در حال مصرف هر دارویی اعم از داروهای نسخه‌ای، داروهای بدون نسخه، مکمل‌های گیاهی یا ویتامین‌ها هستید؛

- اگر اخیراً از واکسنی استفاده کرده‌اید و یا واکسنی برای شما تجویز شده است؛

- اگر سابقه‌ی حساسیت به دارو، مواد غذایی، رنگ و یا هر ماده دیگری دارید و همچنین علامتی از حساسیت را که تا به حال تجربه کرده‌اید مانند: خارش، کهیر، تحریک پوستی، تنگی نفس، خس خس سینه، سرفه، تورم صورت، لب‌ها و یا گلو و هر علامت دیگری؛



ایمنی مصرف روفانیب® در دوران بارداری و شیردهی چگونه است؟

ایمنی مصرف این دارو در دوران بارداری مشخص نیست. تصمیم مصرف یا عدم استفاده از این دارو در دوران بارداری با سنجش میزان سود و ریسک دارو برای بیمار توسط پزشک معالج صورت می‌گیرد. در طول بارداری و حداقل تا ۴ هفته بعد از اتمام دوره درمان خود از روش‌های پیشگیری از بارداری مطمئن استفاده کنید.

ترشح روفانیب® در شیر مادر شناخته شده نیست؛ همزمان با مصرف این دارو شیردهی نباید صورت گیرد.



آیا روفانیب® با سایر داروها تداخل دارد؟

بسیاری از داروها می‌توانند با روفانیب® تداخل داشته باشند. مصرف هم‌زمان روفانیب® با این داروها می‌تواند موجب کاهش اثربخشی و یا تشدید عوارض جانبی شود. در اینجا به تمامی تداخلات این دارو پرداخته نشده‌است، بنابراین در صورتی که اکنون در حال مصرف هر نوع دارویی اعم از داروهای نسخه‌ای، بدون نسخه، واکسن‌ها، فرآورده‌های طبیعی یا گیاهی و ویتامین‌ها هستید و یا حتی اخیراً دارویی مصرف کرده‌اید، با پزشک یا داروساز خود مشورت کنید.

از جمله تداخلات دارویی روفانیب® می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

- کلوزاپین
- داروهای ضدقارچ مانند فلوکونازول، وری کونازول، کتوکونازول
- داروهای مورد استفاده در بیماری‌های قلبی و فشارخون مانند آمیودارون و وراپامیل
- داروهای مصرفی در بیماری ایدز مانند آتازاناویر، افلوپرنز، داروناویر هنگامی که همراه با ریتوناویر تجویز می‌شود

- داروهایی که بر سیستم ایمنی تاثیر گذار هستند مانند تاکرولیموس (جلدی)، سیکلوسپورین، آزاتیوپرین و مایکوفنولات
- سایر داروهای مصرفی در درمان آرتریت مانند آدالی موماب، اتانرسپت، اینفلکسی ماب و ریتوکسی ماب
- داروهای ضد تشنج مانند کاربامازپین، فنی توئین، اکس کاربامازپین، فنوباربیتال، پریمیدون
- داروهای کاهش دهنده اسید معده مانند سایمتیدین، امپرازول، اس-امپرازول
- داروهای ضدسل مانند ریفامپین

- ایماتینیب



قرص روفانیب® چگونه تجویز می شود؟

- قرص روفانیب® را دقیقاً طبق دستور پزشک مورد استفاده قرار دهید. پزشک در مورد تعداد و زمان مصرف قرص‌ها اطلاعات کامل را در اختیار شما قرار می دهد.
- به صورت معمول روفانیب® به صورت دوبر در روز و هر بار یک قرص به صورت تنها و یا همراه با داروی

متوترکسات یا داروهای دیگر درمان روماتوئید آرتريت تجویز می‌گردد.

- قبل از شروع مصرف روفانیب® پزشک شما با آزمایش از عدم ابتلای شما به سل و عفونت‌های دیگر اطمینان حاصل می‌کند.

- قرص روفانیب® را می‌توان بدون توجه به زمان صرف غذا مصرف کرد.

- از مصرف بیش از اندازه دارو و یا کمتر از میزان تجویز شده و یا بیشتر از زمان تعیین شده برای مصرف دارو اجتناب نمایید و تنها با دستور پزشک نحوه‌ی مصرف داروی خود را تغییر دهید.

- چنان‌چه در ارتباط با نحوه مصرف روفانیب® سوال دیگری در ذهن دارید، با پزشک، داروساز یا سایر اعضای کادر درمان مشورت کنید.

دوز روفانیب®، فواصل تجویز و طول دوره درمان چقدر است؟



دوز متداول این دارو در روماتوئید آرتريت و آرتريت پسوریاتیک ۵ میلی‌گرم است که به صورت خوراکی و دوبار در روز تجویز می‌گردد.



در صورت مصرف بیش از حد روفانیب® چه باید کرد؟

چنانچه روفانیب® را بیشتر از دوز درمانی تعیین شده مورد استفاده قرار دادید، بلافاصله با اورژانس و یا مراکز مشاوره‌ی مسمومیت دارویی تماس بگیرید.



در صورت فراموش کردن مصرف یک دوز روفانیب® چه اقدامی باید انجام دهید؟

- در صورت فراموش کردن مصرف یک دوز، داروی فراموش شده را به محض به یاد آوردن استفاده کرده و

دوز بعدی را طبق روال تجویز دارو ادامه دهید.

- در صورت نزدیکی زمان به یاد آوردن دوز فراموش شده به نوبت بعدی مصرف، داروی فراموش شده را مصرف نکنید و دوز بعدی را طبق روال تجویز ادامه دهید.

- از مصرف همزمان داروی فراموش شده و داروی نوبت بعدی خودداری کنید. دارو را بیشتر از میزان تجویز شده توسط پزشک، مورد استفاده قرار ندهید.



طی مصرف روفانیب® چه موارد احتیاطی را باید همواره به خاطر داشته باشید؟

- قبل از آغاز درمان و در طول درمان ممکن است آزمایشات مربوط به هپاتیت B توسط پزشک تجویز شود زیرا مصرف این دارو در صورت ابتلا به این عفونت ممکن است باعث افزایش شدت بیماری هپاتیت شود.
- پزشک معالج شما برای اطمینان از عدم ابتلای شما به سل قبل از آغاز درمان و در طول آن تست‌هایی تجویز خواهد کرد.


- پزشک شما ممکن است در طول درمان آزمایش‌هایی را جهت حصول اطمینان از عدم ابتلا به سرطان پوست برای شما تجویز کند.
- قبل از دریافت هرگونه مداخله پزشکی و جراحی، به پزشک و یا دندانپزشک خود مصرف داروی روفانیب® را اطلاع دهید.
- ابتلا به عفونت‌های شدید همزمان با مصرف این دارو گزارش شده است. اگر مبتلا به هر نوعی از عفونت هستید، در حال حاضر آنتی‌بیوتیک مصرف می‌کنید و یا اخیراً مصرف کرده‌اید و یا به دفعات به عفونت

مبتلا شده‌اید و یا علائمی از بروز عفونت دارید حتما پزشک خود را مطلع کنید.

- قبل از دریافت هر نوع واکسنی حتما با پزشک خود مشورت نمایید زیرا برای شما ریسک ابتلا به عفونت وجود دارد و یا ممکن است واکسن مورد نیاز کارایی لازم را برای شما نداشته باشد. همچنین از تماس نزدیک با افرادی که اخیرا واکسن زنده دریافت کرده‌اند، بپرهیزید.

- در طول درمان با روفانیب® حتما تمامی آزمایش‌های توصیه شده از طرف پزشک خود را انجام دهید و ایشان را در جریان نتایج آن‌ها قرار دهید.

- در صورت شیردهی، بارداری، شک به بارداری مانند تاخیر در زمان قاعدگی، خونریزی غیر طبیعی و قطع کردن روش جلوگیری از بارداری و قصد اقدام به بارداری، حتما پزشک خود را مطلع کنید.

 **بروز چه علائمی را باید فوراً به پزشک اطلاع دهید؟**

- در صورت بروز هرگونه علائم حساسیتی شامل: تحریک پوستی، کهیر، خارش، قرمزی، پوست‌پوست شدن پوست همراه یا بدون تب، تورم دهان، صورت، لب‌ها، زبان و یا گلو، خس‌خس سینه، احساس تنگی در

قفسه‌ی سینه و گلو، سختی در تنفس و صحبت کردن و یا خشونت غیرعادی صدا؛

- در صورت بروز هرگونه علائم عفونت شامل تب ۳۸ درجه سانتی‌گراد و یا بالاتر، لرز، سوزش شدید گلو،

گوش و یا درد در ناحیه سینوس‌ها، سرفه، افزایش یا تغییر در رنگ خلط، احساس درد و سوزش در هنگام

تخلیه ادرار، زخم‌های دهانی، زخم‌هایی که ترمیم نمی‌شوند، خارش یا درد در ناحیه مقعد؛

- بروز ناگهانی لک‌های پوستی یا خال؛

- احساس سختی در تنفس، سرفه‌های مداوم، سرفه همراه با خون، کاهش غیرعادی وزن؛

- هرگونه کوفتگی و خونریزی؛

- در صورت بروز سردردهای شدید، سفت شدن گردن و حساسیت شدید به نور؛

- احساس خستگی و ضعف شدید، درد بدن، خارش و تب؛

- دردهای شدید شکمی؛

- عدم توانایی غذاخوردن و از دست دادن اشتها؛

- مدفوع با رنگ روشن، تیرگی ادرار و یا زردی پوست یا چشم‌ها؛


- در صورت مشاهده هرگونه عارضه‌ای که به مرور زمان بهتر نشده و یا بدتر شود، فوراً با پزشک خود تماس بگیرید.

نکته روفانیب® ممکن است چه اثرات نامطلوبی داشته باشد؟

مانند تمامی داروهای دیگر، روفانیب® نیز می‌تواند موجب بروز عوارض ناخواسته‌ای شود.

قابل ذکر است که این عوارض در همه افراد مصرف‌کننده بروز نخواهد کرد.

عوارضی که در اینجا نام برده می‌شوند، همه عوارض احتمالی روفانیب® را شامل نمی‌شوند. جهت کسب اطلاعات بیشتر در این زمینه از پزشک یا داروساز خود کمک بگیرید.

 آیا می‌دانید منظور از عوارض بسیار شایع چیست؟

عارضه‌ای بسیار شایع است که در بیش از ۱۰٪ افراد مصرف‌کننده دارو اتفاق بیافتد یا به عبارتی از هر ۱۰ نفر حداقل یک نفر این عارضه را تجربه کنند.



آیا می‌دانید منظور از **عوارض شایع** چیست؟

عارضه‌ای شایع است که در ۱۰-۱٪ افراد مصرف‌کننده دارو اتفاق بیافتد.



آیا می‌دانید منظور از **عوارض نادر** چیست؟

عارضه‌ای نادر است که در کمتر از ۱٪ افراد مصرف‌کننده دارو اتفاق بیافتد.

عوارض بسیار شایع روفانیب® عبارتند از:

- ابتلا به عفونت

عوارض شایع روفانیب® عبارتند از:

- افزایش فشار خون

- سردرد

- اسهال

- عفونت مجاری ادراری
- افزایش آنزیم کبدی ALT
- افزایش سطح کراتینین سرم
- عفونت مجاری تنفسی فوقانی، نازوفارنژیت
- عفونت‌های شدید

عوارض نادر و یا تهدیدکننده حیات روفانیب® عبارتند از:

- دردهای شکمی، کم‌خونی، از دست دادن آب بدن، آسیب‌های کبدی، سوءهاضمه، تنگی نفس، اریتما،
- ورم معده، کبد چرب، کاهش لنفوسیت‌های خون، بدخیمی‌ها، دردهای ماهیچه‌ای-استخوانی، کاهش
- نوتروفیل‌های خون، پاراستازی، ادم، خارش، تب، راش، احتقان سینوسی، التهاب تاندون‌ها، سل، استفراغ



روفانیب® را در چه شرایطی باید نگهداری کرد؟

روفانیب® را در جعبه اصلی، دور از نور و رطوبت و در دمای کمتر از ۳۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری نمایید.
دارو را دور از دید و دسترس کودکان نگهداری نمایید.



نکات کلی که ضمن مصرف روفانیب® باید همواره به یاد داشته باشید:

- در صورتی که علائم و مشکلات مربوط به بیماریتان بهبود نیافته و یا بدتر شد، با پزشک خود تماس بگیرید.
- داروهای خود را با دیگران سهیم نشوید و نیز از مصرف داروهای افراد دیگر خودداری کنید.
- از مصرف روفانیب® در شرایطی به جز موارد تجویز شده توسط پزشک خودداری کنید.
- تمام داروهای خود از جمله روفانیب® را به دور از دید و دسترس کودکان و نیز حیوانات خانگی قرار دهید.

- روش صحیح دور انداختن داروهای بلااستفاده را از پزشک یا داروساز خود بیاموزید.

- قبل از شروع مصرف هر داروی جدیدی اعم از داروهای نسخه‌ای، بدون نسخه، فرآورده‌های طبیعی یا گیاهی و ویتامین‌ها، با پزشک یا داروساز خود مشورت کنید.

- چنانچه در مورد روفانیب® سوالی در ذهن دارید که در این دفترچه به آن پاسخی داده نشده است، با پزشک، داروساز و یا سایر اعضای کادر درمان تماس بگیرید.



ساخت شرکت نانوفناوران دارویی الوند
کرج-ایران

تاریخ آخرین بازنگری:

فوریه ۲۰۱۸ برابر با بهمن ماه ۱۳۹۶

ایران - البرز - کرج - شهرک صنعتی سیمین دشت - خیابان هفتم غربی

تلفن: ۰۲۶-۳۶۶۷۱۱۸۷

فاکس: ۰۲۶-۳۶۶۷۱۱۸۷

پست الکترونیکی: info@nanoalvand.com

وب سایت: www.nanoalvand.com

پاسخگوی ۲۴ ساعته مرکز حمایت از بیمار: ۰۲۱-۴۲۵۹۳

Rhofanib[®]
Tofacitinib

Film-coated tablets

Read all of this leaflet carefully for
complete instruction

BOXED WARNING: SERIOUS INFECTIONS AND MALIGNANCY

SERIOUS INFECTIONS

Patients treated with TOFACITINIB are at increased risk for developing serious infections that may lead to hospitalization or death. Most patients who developed these infections were taking concomitant immunosuppressants such as Methotrexate or corticosteroids.

If a serious infection develops, interrupt TOFACITINIB until the infection is controlled.

Reported infections include:

- Active tuberculosis, which may present with pulmonary or extrapulmonary disease.
- Patients should be tested for latent tuberculosis before TOFACITINIB use and during therapy. Treatment for latent infection should be initiated prior to TOFACITINIB use.
- Invasive fungal infections, including cryptococcosis and pneumocystosis. Patients with invasive fungal infections

may present with disseminated, rather than localized, disease.

- Bacterial, viral, and other infections due to opportunistic pathogens.

The risks and benefits of treatment with TOFACITINIB should be carefully considered prior to initiating therapy in patients with chronic or recurrent infection.

Patients should be closely monitored for the development of signs and symptoms of infection during and after treatment with TOFACITINIB, including the possible development of tuberculosis in patients who tested negative for latent tuberculosis infection prior to initiating therapy.

MALIGNANCIES

Lymphoma and other malignancies have been observed in patients treated with tofacitinib.

Epstein Barr Virus-associated post-transplant lymphoproliferative disorder has been observed at an increased rate in renal transplant patients treated with tofacitinib and concomitant immunosuppressive medications.

1. INDICATIONS AND USAGE

1.1. Rheumatoid Arthritis

- TOFACITINIB is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis who have had an inadequate response or intolerance to Methotrexate. It may be used as monotherapy or in combination with Methotrexate or other nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs).
- **Limitations of Use:** TOFACITINIB in combination with biologic DMARDs or with

potent immunosuppressants such as Azathioprine and Cyclosporine is not recommended.

1.2. Psoriatic Arthritis

- TOFACITINIB is indicated for the treatment of adult patients with active psoriatic arthritis who have had an inadequate response or intolerance to methotrexate or other Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs).
- **Limitations of Use:** Use of TOFACITINIB in combination with biologic DMARDs or

with potent immunosuppressants such as Azathioprine and Cyclosporine is not recommended.

2. DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1. Dosage in Rheumatoid Arthritis

- TOFACITINIB may be used as monotherapy or in combination with methotrexate or other nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs). The

recommended dose of TOFACITINIB is 5 mg twice daily.

- TOFACITINIB is given orally with or without food.

2.2. Dosage in Psoriatic Arthritis

- The recommended dose of TOFACITINIB is 5 mg twice daily, used in combination with nonbiologic DMARDs.

2.3. Dosage Modifications due to Serious Infections and Cytopenias

- (see Tables 1, 2, and 3 below) It is recommended that TOFACITINIB not be initiated in patients with an absolute lymphocyte count less than 500 cells/mm³, an absolute neutrophil count (ANC) less than 1000 cells/mm³ or who have hemoglobin levels less than 9 g/dL.
- Dose interruption is recommended for management of lymphopenia, neutropenia and anemia.

- Avoid use of TOFACITINIB if a patient develops a serious infection until the infection is controlled.

2.4. Dosage Modifications due to Drug Interactions

In patients receiving:

- potent inhibitors of Cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) (e.g., Ketoconazole), or one or more concomitant medications that result in both moderate inhibition of CYP3A4 and potent inhibition of CYP2C19 (e.g., Fluconazole), the recommended

dose is TOFACITINIB 5 mg once daily.

- Co-administration of potent inducers of CYP3A4 (e.g., Rifampin) with TOFACITINIB may result in loss of or reduced clinical response to TOFACITINIB.
- Co-administration of potent inducers of CYP3A4 with TOFACITINIB is not recommended.

2.5. Dosage Modifications in Patients with Renal or Hepatic Impairment

In patients with:

- moderate or severe renal insufficiency, or
- moderate hepatic impairment, the recommended dose is TOFACITINIB 5 mg once daily.

Use of TOFACITINIB in patients with severe hepatic impairment is not recommended.

Table 1: Dose Adjustments for Lymphopenia

Low Lymphocyte Count	
Lab Value (cells/mm³)	Recommendation
Lymphocyte count greater than or equal to 500	Maintain dose
Lymphocyte count less than 500 (Confirmed by repeat testing)	Discontinue Tofacitinib

Table 2: Dose Adjustments for Neutropenia

Low ANC	
Lab Value (cells/mm ³)	Recommendation
ANC greater than 1000	Maintain dose
ANC 500–1000	For persistent decreases in this range, interrupt dosing until ANC is greater than 1000 When ANC is greater than 1000, resume TOFACITINIB 5 mg twice daily
ANC less than 500 (Confirmed by repeat testing)	Discontinue TOFACITINIB

Table 3: Dose Adjustments for Anemia

Low Hemoglobin Value	
Lab Value (g/dL)	Recommendation
Less than or equal to 2 g/dL decrease and greater than or equal to 9.0 g/dL	Maintain dose
Greater than 2 g/dL decrease or less than 8.0 g/dL (Confirmed by repeat testing)	Interrupt the administration of TOFACITINIB until hemoglobin values have normalized

3. DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

RHOFANIB[®] is provided as 5 mg tofacitinib (equivalent to 8 mg tofacitinib citrate) tablets: White, round, immediate-release film-coated tablets.

4. CONTRAINDICATIONS

No known contraindications.

5. WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1. Serious Infections

Serious and sometimes fatal infections due to bacterial, mycobacterial, invasive fungal, viral, or other opportunistic pathogens have been reported in patients receiving tofacitinib. The most common serious infections reported with tofacitinib included pneumonia, cellulitis, herpes zoster, urinary tract infection, diverticulitis, and appendicitis. Among opportunistic infections, tuberculosis and other

mycobacterial infections, cryptococcosis, histoplasmosis, esophageal candidiasis, pneumocystosis, multidermatomal herpes zoster, cytomegalovirus infections, BK virus infection, and listeriosis were reported with tofacitinib. Some patients have presented with disseminated rather than localized disease, and were often taking concomitant immunomodulating agents such as methotrexate or corticosteroids. Other serious infections that were not reported in clinical studies may also occur (e.g., coccidioidomycosis). Avoid use of TOFACITINIB in patients with an active, serious infection, including localized infections. The risks and benefits of treatment

should be considered prior to initiating TOFACITINIB in patients:

- with chronic or recurrent infection
- who have been exposed to tuberculosis
- with a history of a serious or an opportunistic infection
- who have resided or traveled in areas of endemic tuberculosis or endemic mycoses; or
- with underlying conditions that may predispose them to infection.

Patients should be closely monitored for the development of signs and symptoms of infection during and after treatment with TOFACITINIB. TOFACITINIB should be interrupted if a patient develops a serious infection, an opportunistic infection, or sepsis. A patient who develops a new infection during treatment with TOFACITINIB should undergo prompt and complete diagnostic testing appropriate for an immunocompromised patient; appropriate antimicrobial therapy should be initiated, and the patient should be closely monitored.

Caution is also recommended in patients with a history of chronic lung disease,

or in those who develop interstitial lung disease, as they may be more prone to infections.

Risk of infection may be higher with increasing degrees of lymphopenia and consideration should be given to lymphocyte counts when assessing individual patient risk of infection. Discontinuation and monitoring criteria for lymphopenia are discussed in dosage modifications due to serious infections and cytopenias.

Tuberculosis

Patients should be evaluated and tested for latent or active infection prior to and per applicable guidelines during administration of TOFACITINIB. Anti-tuberculosis therapy should also be considered prior to administration of TOFACITINIB in patients with a past history of latent or active tuberculosis in whom an adequate course of treatment cannot be confirmed, and for patients with a negative test for latent tuberculosis but who have risk factors for tuberculosis infection. Consultation with a physician with expertise in the treatment of tuberculosis is

recommended to aid in the decision about whether initiating anti-tuberculosis therapy is appropriate for an individual patient. Patients should be closely monitored for the development of signs and symptoms of tuberculosis, including patients who tested negative for latent tuberculosis infection prior to initiating therapy. Patients with latent tuberculosis should be treated with standard anti-mycobacterial therapy before administering TOFACITINIB.

Viral Reactivation

Viral reactivation, including cases of herpes virus reactivation (e.g., herpes zoster), were observed in clinical studies with tofacitinib. The impact of tofacitinib on chronic viral hepatitis reactivation is unknown. Patients who screened positive for hepatitis B or C were excluded from clinical trials. Screening for viral hepatitis should be performed in accordance with clinical guidelines before starting therapy with tofacitinib. The risk of herpes zoster is increased in patients treated with tofacitinib.

5.2. Malignancy and Lymphoproliferative Disorders

Consider the risks and benefits of TOFACITINIB treatment prior to initiating therapy in patients with a known malignancy other than a successfully treated non-melanoma skin cancer (NMSC) or when considering continuing tofacitinib in patients who develop a malignancy.

Malignancies were observed in clinical studies of tofacitinib. Lymphoma and other malignancies have been reported in patients receiving Tofacitinib; Epstein Barr

Virus-associated post-transplant lymphoproliferative disorder has been observed at an increased rate in renal transplant patients receiving tofacitinib and concomitant immunosuppressive medications. Other malignancies were observed in clinical studies and the post-marketing setting, including, but not limited to, lung cancer, breast cancer, melanoma, prostate cancer, and pancreatic cancer.

Non-Melanoma Skin Cancer

Non-melanoma skin cancers (NMSCs) have been reported in patients treated with

tofacitinib. Periodic skin examination is recommended for patients who are at increased risk for skin cancer.

5.3. Gastrointestinal Perforations

Events of gastrointestinal perforation have been reported in clinical studies with tofacitinib in rheumatoid arthritis patients, although the role of JAK inhibition in these events is not known.

TOFACITINIB should be used with caution in patients who may be at increased

risk for gastrointestinal perforation (e.g., patients with a history of diverticulitis). Patients presenting with new onset abdominal symptoms should be evaluated promptly for early identification of gastrointestinal perforation.

5.4. Laboratory Abnormalities

Lymphocyte Abnormalities

Treatment with tofacitinib was associated with initial lymphocytosis at one month of exposure followed by a gradual decrease in mean absolute lymphocyte counts

below the baseline of approximately 10% during 12 months of therapy. Lymphocyte counts less than 500 cells/mm³ were associated with an increased incidence of treated and serious infections.

Avoid initiation of TOFACITINIB treatment in patients with a low lymphocyte count (i.e., less than 500 cells/mm³). In patients who develop a confirmed absolute lymphocyte count less than 500 cells/mm³, treatment with TOFACITINIB is not recommended. Monitor lymphocyte counts at baseline and every 3 months thereafter.

Neutropenia

Treatment with tofacitinib was associated with an increased incidence of neutropenia (less than 2000 cells/mm³) compared to placebo.

Avoid initiation of TOFACITINIB treatment in patients with a low neutrophil count (i.e., ANC less than 1000 cells/mm³).

For patients who develop a persistent ANC of 500–1000 cells/mm³, interrupt TOFACITINIB dosing until ANC is greater than or equal to 1000 cells/mm³.

In patients who develop an ANC less than 500 cells/mm³, treatment with Tofacitinib is not recommended.

Monitor neutrophil counts at baseline and after 4–8 weeks of treatment and every 3 months thereafter.

Anemia

Avoid initiation of TOFACITINIB treatment in patients with a low hemoglobin level (i.e. less than 9 g/dL). Treatment with TOFACITINIB should be interrupted in patients

who develop hemoglobin levels less than 8 g/dL or whose hemoglobin level drops greater than 2 g/dL on treatment.

Monitor hemoglobin at baseline and after 4–8 weeks of treatment and every 3 months thereafter.

Liver Enzyme Elevations

Treatment with tofacitinib was associated with an increased incidence of liver enzyme elevation compared to placebo. Most of these abnormalities

occurred in studies with background DMARD (primarily Methotrexate) therapy. Routine monitoring of liver tests and prompt investigation of the causes of liver enzyme elevations is recommended to identify potential cases of drug-induced liver injury. If drug-induced liver injury is suspected, the administration of TOFACITINIB should be interrupted until this diagnosis has been excluded.

Lipid Elevations

Treatment with tofacitinib was associated with increases in lipid parameters

including total cholesterol, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol. Maximum effects were generally observed within 6 weeks. The effect of these lipid parameter elevations on cardiovascular morbidity and mortality has not been determined. Assessment of lipid parameters should be performed approximately 4–8 weeks following initiation of TOFACITINIB therapy. Manage patients according to clinical guidelines [e.g., National Cholesterol Educational Program (NCEP)] for the management of hyperlipidemia.

5.5. Vaccinations

Avoid use of live vaccines concurrently with TOFACITINIB. The interval between live vaccinations and initiation of TOFACITINIB therapy should be in accordance with current vaccination guidelines regarding immunosuppressive agents.

Update immunizations in agreement with current immunization guidelines prior to initiating TOFACITINIB therapy.

6. ADVERSE REACTIONS

Adverse reactions and incidences reported are associated with monotherapy.

>10%:

Miscellaneous: Infections (20%)

1% to 10%:

Cardiovascular: Hypertension (2%)

Central nervous system: Headache (4%)

Gastrointestinal: Diarrhea (4%)

Genitourinary: Urinary tract infection (2%)

Hepatic: ALT increased (>3 x upper limit of normal; 1%)

Renal: Serum creatinine increased (<2%)

Respiratory: Upper respiratory tract infections (5%), nasopharyngitis (4%)

Miscellaneous: Serious infections (2%)

<1% (Limited to important or life-threatening):

Abdominal pain, anemia, dehydration, drug-induced liver injury, dyspepsia, dyspnea, erythema, gastritis, hepatic steatosis, lymphocytopenia, malignancies, musculoskeletal pain, neutropenia, paresthesia, peripheral edema, pruritus, pyrexia, rash, sinus congestion, tendonitis, tuberculosis, vomiting

7. DRUG INTERACTIONS

Risk X (Avoid combination):

Abatacept, Anakinra, Anti-TNF Agents, BCG, Clozapine, CYP3A4 Inducers (Strong), Immunosuppressants, Natalizumab, Pimecrolimus, Rituximab, Tacrolimus (Topical), Tocilizumab, Vaccines (Live)

Risk D (Consider therapy modification):

CYP3A4 Inhibitors (Strong), Echinacea, Fluconazole, Herbs (CYP3A4 Inducers),

Leflunomide, Mifepristone, Roflumilast, Sitaxentan

Risk C (Monitor therapy):

Coccidioidin Skin Test, CYP3A4 Inhibitors (Moderate), Deferasirox, Denosumab, Ivacaftor, Sipuleucel-T, Trastuzumab, Vaccines (Inactivated)

8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1. Pregnancy

Pregnancy Risk Factor: **C**

Pregnancy Implications: There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. TOFACITINIB should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus. tofacitinib has been shown to be fetocidal and teratogenic in rats and rabbits when given at exposures 146 times and

13 times, respectively, the maximum recommended human dose (MRHD).

Infertility

Based on findings in rats, treatment with tofacitinib may result in reduced fertility in females of reproductive potential.

8.2. Nursing Mothers

Excretion in breast milk unknown/not recommended

It is not known if tofacitinib is excreted into breast milk. Due to the potential for adverse reactions in a nursing infant, the decision to continue or discontinue breast-feeding during therapy should take into account the risk of exposure to the infant and the benefits of treatment to the mother.

8.3. Pediatric Use

The safety and effectiveness of tofacitinib in pediatric patients have not been established.

8.4. Geriatric Use

As there is a higher incidence of infections in the elderly population in general, caution should be used when treating the elderly.

8.5. Use in Diabetics

As there is a higher incidence of infection in diabetic population in general, caution should be used when treating patients with diabetes.

8.6. Hepatic Insufficiency

tofacitinib-treated patients with moderate hepatic impairment had greater tofacitinib levels than tofacitinib-treated patients with normal hepatic function. Higher blood levels may increase the risk of some adverse reactions, therefore, the recommended dose is TOFACITINIB 5 mg once daily in patients with moderate hepatic impairment.

tofacitinib has not been studied in patients with severe hepatic impairment;

therefore, use of TOFACITINIB in patients with severe hepatic impairment is not recommended. No dose adjustment is required in patients with mild hepatic impairment. The safety and efficacy of tofacitinib have not been studied in patients with positive hepatitis B virus or hepatitis C virus serology.

8.7. Renal Insufficiency

tofacitinib-treated patients with moderate and severe renal impairment had greater tofacitinib blood levels than tofacitinib-treated patients with normal renal function;

therefore, the recommended dose is TOFACITINIB 5 mg once daily in patients with moderate and severe renal impairment. No dose adjustment is required in patients with mild renal impairment.

9. OVERDOSAGE

There is no experience with overdose of tofacitinib. Pharmacokinetic data up to and including a single dose of 100 mg in healthy volunteers indicate that more

than 95% of the administered dose is expected to be eliminated within 24 hours. There is no specific antidote for overdose with tofacitinib. In case of an overdose, it is recommended that the patient be monitored for signs and symptoms of adverse reactions. Patients who develop adverse reactions should receive appropriate treatment.

10. DESCRIPTION

RHOFANIB® (TOFACITINIB) tablets are formulated with the citrate salt of tofacitinib, a JAK inhibitor. RHOFANIB® is supplied for oral administration as 5 mg tofacitinib (equivalent to 8 mg tofacitinib citrate) white round, immediate-release film-coated tablet. Each tablet of RHOFANIB® contains the appropriate amount of tofacitinib as a citrate salt and the following inactive ingredients: microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, croscarmellose sodium, magnesium stearate, Polyethylene glycol, Triacetin, Titanium dioxide, Hypromellose

11. CLINICAL PHARMACOLOGY

11.1. Mechanism of Action

tofacitinib inhibits Janus kinase (JAK) enzymes, which are intracellular enzymes involved in stimulating hematopoiesis and immune cell function through a signaling pathway. In response to extracellular cytokine or growth factor signaling, JAKs activate signal transducers and activators of transcription (STATs), which regulate gene expression and intracellular activity. Inhibition of JAKs prevents cytokine- or

growth factor-mediated gene expression and intracellular activity of immune cells, reduces circulating CD16/56+ natural killer cells, serum IgG, IgM, IgA, and C-reactive protein, and increases B cells.

11.2. Pharmacokinetics

Absorption: Oral: Rapid (74%); C_{max} is reduced by 32% when administered with high-fat meal, but AUC remains unchanged.

Distribution: V_{dss} : 87 L

Protein binding: ~40% (predominantly to albumin)

Metabolism: Hepatic (70%): CYP3A4 and CYP2C19 to inactive metabolites

Half-life elimination: ~3 hours

Time to peak: 0.5-1 hour

Excretion: Primarily urine (30%) as unchanged drug

12. HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

12.1. How supplied

RHOFANIB® is provided as 5 mg tofacitinib (equivalent to 8 mg tofacitinib citrate) White, round, immediate-release film-coated tablets. 14 tablets are in a blister and 4 blisters are packaged in one box.

12.2. Storage Conditions:

Store below 30° C and Keep away from light and moisture.

12.3. Handling and Disposal:

Care should be exercised in the handling of TOFACITINIB. Any unused product should be disposed of in accordance with local requirements. Several guidelines on the subject have been published. References for some of these guidelines are as below:

- NIOSH Alert: Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. 2004. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention,

National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2004-165.

- OSHA Technical Manual TED 1-0.15A, Section VI: Chapter 2. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. OSHA, 1999.
- American Society of Health-System Pharmacists. (2006) ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs. Am J HealthSyst Pharm. 2006; 63:1172-1193

Disclaimer: This leaflet was last approved in February 2018. This content should

not be considered complete and may not include all the information needed to use TOFACITINIB safely and effectively.

To access the latest revision of this prescribing information, please visit our website: www.nanoalvand.com.

Last revision: February 2018

W. 7th St., Simin Dasht Industrial Area, Karaj, Alborz, Iran
Tel: +9826-36671187
Fax: +9826-36671187
E-mail: info@nanoalvand.com
URL: www.nanoalvand.com



**Manufacturing Authorization Holder
& Manufacturing Site: Nanoalvand Co.
Karaj, IRAN**