

# روفانیپ<sup>®</sup>

## 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، به‌روز 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](http://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 بیماری‌های آرتریت روماتوئید، آرتریت پسوریاتیک و کولیت اولسراتیو کاربرد دارد.

داروی روفانیب® به شکل قرص‌های ۵ و ۱۰ میلی گرم بوده و در بسته‌بندی‌های زیر موجود می‌باشد:

- دوز ۵ میلی گرم روفانیب® به صورت ۱۴ قرص داخل یک بلیستر و ۴ بلیستر داخل یک جعبه بسته‌بندی می‌گردد. هر جعبه روفانیب® ۵ میلی گرم حاوی ۵۶ قرص است.



## روفانیب® در چه مواردی تجویز می‌شود؟

- دوز ۱۰ میلی گرم روفانیب® به صورت ۱۴ قرص داخل یک بلیستر و ۴ بلیستر داخل یک جعبه بسته‌بندی می‌گردد. هر جعبه روفانیب® ۱۰ میلی گرم حاوی ۵۶ قرص است.

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

- درمان آرتریت روماتوئید متوسط تا شدید بیماران بزرگسال 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 تجويز شود.

- درمان آرتريت پسورياتيك در بيماراني كه پاسخ درمانی مناسب با داروی متوترکسات و یا سایر داروهای مورد استفاده در این بيماری را نداشته‌اند.

- درمان بيماری کوليت اولسراتيو فعال متوسط تا شديد در بزرگسالان كه پاسخ درمانی مناسب با سایر داروهای درمان این بيماری را نداشته‌اند.

روفانیب® همچنين ممکن است در درمان سایر بيماری‌ها كه در اینجا به آنها اشاره نشده است نیز تجويز شود.



**چه افرادی نباید روفانیب® را دریافت کنند؟**

داروی روفانیب® در موارد زیر نباید مصرف شود:

- اگر در گذشته سابقه واكنش حساسیتی به توفاسیتینیب یا سایر مواد جانی موجود در فرآورده داشته‌اید. در ابتدای بروشور لیست کاملی از مواد جانی روفانیب® آورده شده است.

- اگر مبتلا به بيماری سل و یا مبتلا به عفونت‌های شديد هستيد.

- اگر نارسایی حاد کبدی دارید.
- اگر باردار هستید و یا در دوران شیردهی هستید.
- مصرف روفانیب ۱۰ میلی گرم به صورت دوبار در روز در شرایط زیر نباید صورت گیرد:
- مصرف همزمان با داروهای ضدبارداری هورمونی و یا هورمون درمانی
- ابتلا به نارسایی قلبی
- در صورت وجود سابقه ترومبوآمبولی به صورت ترومبوز عمیق وریدی (DVT) و یا آمبولی ریوی



- سابقه ابتلا به اختلالات انعقادی خون
  - ابتلا به بدخیمی
  - بیمارانی که تحت عمل های سنگین جراحی قرار گرفته اند
- قبل از دریافت داروی روفانیب® چه مواردی را حتما باید به پزشک خود اطلاع دهید؟**
- اگر سابقه ی حساسیت به توفاسیتینیب و یا هر کدام از اجزاء سازنده ی دارو را دارید؛

- اگر سابقه 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؛
- 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 به آنمی مبتلا هستید و در صورتی که میزان گلبول‌های سفید خون شما کمتر از حد نرمال است؛
- اگر پیوند کلیه داشته‌اید؛
- اگر مبتلا به هر نوع عفونی 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 و مبتلا به پرفشاری خون هستید؛

- 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، این دارو ممکن است بر توانایی زنان برای باردار شدن اثرگذار باشد و گذرا بودن یا پایداری این اثر نیز شناخته شده 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، به ویژه اگر از داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی مانند آزاتیوپرین یا سیکلوسپورین یا داروی ریفامپین، آناکینرا، آدالی‌مومب، اتانرسپت، اینفلکسی‌مب، ناتالی‌زومب و ریتوکسی‌مب استفاده می‌کنید؛  
- اگر اخیراً از واکسنی استفاده کرده‌اید و یا واکسنی برای شما تجویز شده است؛

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

ایمنی مصرف این دارو در دوران بارداری مشخص نیست. در طول بارداری و حداقل تا ۴ هفته بعد از اتمام

دوره درمان خود از روش‌های پیشگیری از بارداری مطمئن استفاده کنید. مصرف داروی روفانیب® ممکن است بر قدرت باروری زنان مصرف‌کننده این دارو اثرگذار باشد، برگشت‌پذیر بودن این اثر بعد از قطع مصرف دارو شناخته شده نیست. در خصوص وجود دغدغه در این مورد، با پزشک خود مشورت کنید.

ترشح روفانیب® در شیر مادر شناخته‌شده نیست؛ همزمان با مصرف این دارو شیردهی نباید صورت گیرد. بعد از خاتمه درمان، حداقل تا ۱۸ ساعت بعد از مصرف آخرین دوز دارو، نباید شیردهی صورت گیرد.



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، وریکونازول، کتوکونازول
- داروهای مورد استفاده در بیماری‌های قلبی و فشارخون مانند آمیودارون و وراپامیل
- داروهای مصرفی در بیماری ایدز مانند آتازاناویر، افاویرنز، داروناویر هنگامی که همراه با ریتوناویر تجویز می‌شود
- داروهایی که بر سیستم ایمنی تاثیرگذار هستند مانند تاکرولیموس (جلدی)، سیکلوسپورین،



## قرص روفانیب® چگونه تجویز می‌شود؟

- 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 می‌دهد.
- پزشک شما با توجه به بیماری زمینه‌ای و وضعیت عملکرد کبد و کلیه شما دوز دارو و دفعات مورد نیاز مصرف را تعیین می‌نماید.
- قبل از شروع مصرف روفانیب® پزشک شما با آزمایش از عدم ابتلای شما به سل و عفونت‌های دیگر

آزاتیوپرین، کورتیکواستروئیدها مانند پردنیزولون و مایکوفنولات

- سایر داروهای مصرفی در درمان آرتريت مانند آدالی‌مومب، اتانرسپت، اینفلکسی‌مب و ریتوکسی‌مب
- داروهای ضد تشنج مانند کاربامازپین، فنی‌توئین، اکس‌کاربامازپین، فنوباربیتال، پریمیدون
- داروهای کاهش‌دهنده اسید معده مانند سایمتیدین، امپرازول، اس-امپرازول
- داروهای ضد سل مانند ریفامپین
- ایماتینیب

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 بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید و آرتریت پسوریاتیک به صورت ۵ میلی گرم دوبار در روز است و دوز متداول در بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو به صورت ۱۰ میلی گرم دوبار در روز برای ۸ هفته و پس از آن وابسته به پاسخ درمانی به صورت ۵ یا ۱۰ میلی گرم دوبار در روز ادامه می‌یابد.

طول دوره درمان و تغییرات دوز درمانی وابسته به شرایط بیمار و پاسخ به درمان توسط پزشک متخصص شما تعیین خواهد شد.



## 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 هیپاتیت B و C توسط پزشک تجویز شود زیرا مصرف این دارو در صورت ابتلا به این عفونت ممکن است باعث افزایش شدت بیماری هیپاتیت 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. در صورت مشاهده هرگونه تغییر غیرعادی در پوست خود شامل لکه‌های پوستی، زخم‌هایی که ترمیم نمی‌شوند، خال‌های پوستی جدید که تغییر سایز، شکل و رنگ می‌دهند یا خونریزی دارند حتماً پزشک خود را مطلع سازید.
- در طول درمان با این دارو از پوست خود در برابر آفتاب محافظت نمایید. در این خصوص استفاده از لباس پوشیده، کرم ضد آفتاب و عینک دودی توصیه می‌گردد.
- قبل از دریافت هرگونه مداخله پزشکی و جراحی، به پزشک و یا دندانپزشک خود مصرف داروی روفانیب® را اطلاع دهید.
- قبل از آغاز درمان پزشک شما آزمایش جهت سنجش میزان کلسترول شما تجویز خواهد کرد.

- با توجه به احتمال بیشتر ابتلا به عفونت، به صورت مرتب دست‌های خود را بشویید و از نزدیک شدن به افراد مبتلا به عفونت، سرماخوردگی و آنفولانزا بپرهیزید.

- در صورتی که مبتلا به دیابت هستید شانس بیشتری برای ابتلا به عفونت در شما وجود دارد. در این خصوص با پزشک خود مشورت نمایید.

- با توجه به احتمال اثرگذاری این دارو بر قدرت باروری در صورت وجود دغدغه در این خصوص، با پزشک خود مشورت نمایید.

- 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 حتماً پزشک خود را مطلع کنید.

- قبل از دریافت هر نوع واکسنی حتماً 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 اخیراً واکسن زنده دریافت کرده‌اند، بپرهیزید.

- در طول درمان با روفانیب® حتماً 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. شما می‌بایست در طول درمان و تا یک ماه پس از خاتمه مصرف این دارو از روش‌های مطمئن پیشگیری از بارداری استفاده نمایید.

### 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 همراه با تب، وجود خون در مدفوع و یا مدفوع تیره رنگ، تغییر غیرطبیعی در اجابت مزاج، استفراغ خونی و یا استفراغ تیره رنگ؛
- کبودی و یا رنگ پریدگی پوست بازوها و پاها؛
- افزایش تعریق و تعریق شبانه؛
- قرمزی، گرم شدن، سوزش و یا دردناک شدن پوست؛
- تغییر غیرطبیعی در ضربان قلب؛
- بروز بیماری زونا؛
- 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 ۱-۱۰٪ 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

- نازوفارنژیت

عوارض **شایع** روفانیب® عبارتند از:

- افزایش فشار خون

- راش پوستی، آکنه

- افزایش کلسترول خون

- تهوع، التهاب معده و روده

- عفونت مجاری ادراری

- کم‌خونی

- ابتلا به عفونت زونا

- افزایش سطح کراتین فسفوکیناز

- افزایش سطح کراتینین سرم

- عفونت مجاری تنفسی فوقانی

- عفونت‌های شدید

عوارض نادر و یا تهدیدکننده حیات روفانیب® عبارتند از:

آنژیوادم، آپاندیس، عفونت‌های باکتریایی، ویروسی و قارچی، عفونت پوست، سوراخ‌شدگی در دستگاه گوارش، سمیت کبدی، واکنش‌های افزایش حساسیت، ابتلا به برخی از بدخیمی‌ها، نوتروپنی، پنومونی، فعال شدن ویروس هپاتیت B، سل

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 که 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 - البرز - ایران

## تاریخ آخرین بازنگری:

آگوست ۲۰۱۹ برابر با مرداد ماه ۱۳۹۸

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

تلفن: ۰۲۶-۳۶۶۷۱۱۸۷

فکس: ۰۲۶-۳۶۶۷۱۱۸۷

پست الکترونیکی: [info@nanoalvand.com](mailto:info@nanoalvand.com)

وبسایت: [www.nanoalvand.com](http://www.nanoalvand.com)

پاسخگوی ۲۴ ساعته مرکز حمایت از بیمار: ۰۲۱-۴۲۵۹۳

# **Rhofanib<sup>®</sup>**

## **Tofacitinib**

### **Film-coated tablet**

Read all of this leaflet carefully for  
complete instruction

**BOXED WARNING: SERIOUS INFECTIONS, MORTALITY, MALIGNANCY AND THROMBOSIS**  
**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.

### **MORTALITY**

Rheumatoid arthritis patients 50 years of age and older with at least one cardiovascular(CV) risk factor treated with tofacitinib 10 mg twice a day had a higher rate of all-cause mortality, including sudden CV death, compared to those treated with tofacitinib 5 mg given twice daily or



TNF blockers in a large, ongoing, postmarketing safety study.

### **THROMBOSIS**

Thrombosis, including pulmonary embolism, deep venous thrombosis, and arterial thrombosis, has been observed at an increased incidence in rheumatoid arthritis patients who were 50 years of age and older with at least one CV risk factor treated with tofacitinib 10 mg twice daily compared to tofacitinib 5 mg twice daily or TNF blockers in a large, ongoing postmarketing safety study. Many of these events were serious and some resulted in death. Avoid TOFACITINIB in patients at risk. Discontinue TOFACITINIB and promptly evaluate patients with symptoms of thrombosis.

For patients with ulcerative colitis, use TOFACITINIB at the lowest effective dose and for the shortest duration needed to achieve/maintain therapeutic response.

## **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.

### **1.3. Ulcerative Colitis**

- TOFACITINIB is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active ulcerative colitis (UC), who have an inadequate response or who are intolerant to TNF blockers.
- **Limitations of Use:** Use of TOFACITINIB in combination with biological therapies for UC or with potent immunosuppressants such as Azathioprine and cyclosporine is not recommended.

## **2. DOSAGE AND ADMINISTRATION**

### **2.1. Important Administration Instructions**

- Do not initiate TOFACITINIB in patients with an absolute lymphocyte count less than 500 cells/mm<sup>3</sup>, an absolute neutrophil count (ANC) less than 1000 cells/mm<sup>3</sup> or who have hemoglobin levels less than 9 g/dL.
- Dose interruption is recommended for management of lymphopenia, neutropenia, and anemia.

- Interrupt use of TOFACITINIB if a patient develops a serious infection until the infection is controlled.
- Take TOFACITINIB with or without food.

### **2.2. Recommended Dosage in Rheumatoid Arthritis and Psoriatic Arthritis**

Table 1 displays the recommended adult daily dosage of TOFACITINIB and dosage adjustments for patients receiving CYP2C19 and/or CYP3A4 inhibitors, in patients with moderate or severe renal impairment or moderate hepatic impairment, with lymphopenia, neutropenia, or anemia

**Table 1: Recommended Dosage of TOFACITINIB in Patients with Rheumatoid Arthritis\* and Psoriatic Arthritis\*\***

	TOFACITINIB
Adult patients	5 mg twice daily
Patients receiving: <ul style="list-style-type: none"><li>• Strong CYP3A4 inhibitors (e.g., ketoconazole), or</li><li>• a moderate CYP3A4 inhibitor(s) with a strong CYP2C19 inhibitor(s) (e.g., fluconazole)</li></ul>	5 mg once daily

Patients with: <ul style="list-style-type: none"><li>• moderate or severe renal impairment</li><li>• moderate hepatic impairment***</li></ul>	5 mg once daily For patients undergoing hemodialysis, dose should be administered after the dialysis session on dialysis days. If a dose was taken before the dialysis procedure, supplemental doses are not recommended in patients after dialysis.
Patients with lymphocyte count less than 500 cells/mm <sup>3</sup> , confirmed by repeat testing	Discontinue dosing.

Patients with ANC 500 to 1000 cells/mm <sup>3</sup>	Interrupt dosing. When ANC is greater than 1000, resume 5 mg twice daily.
Patients with ANC less than 500 cells/mm <sup>3</sup>	Discontinue dosing.
Patients with hemoglobin less than 8 g/dL or a decrease of more than 2 g/dL	Interrupt dosing until hemoglobin values have normalized.

\*TOFACITINIB may be used as monotherapy or in combination with methotrexate or other nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in rheumatoid arthritis.

\*\*TOFACITINIB is used in combination with nonbiologic disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in psoriatic arthritis. The efficacy of TOFACITINIB as a monotherapy has not been studied in psoriatic arthritis.

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

2.3. Recommended Dosage in Ulcerative Colitis

Table 2 displays the recommended adult daily dosage of TOFACITINIB and dosage adjustments for patients receiving CYP2C19 and/or CYP3A4 inhibitors, with moderate or severe renal impairment (including but not limited to those with severe insufficiency who are undergoing hemodialysis) or moderate hepatic impairment, with lymphopenia, neutropenia or anemia.

Table 2:Recommended Dosage of TOFACITINIB in Patients with UC

Ulcerative Colitis	TOFACITINIB
Adult patients	<b>Induction</b> 10 mg twice daily for 8 weeks; evaluate patients and transition to maintenance therapy depending on therapeutic response. If needed, continue 10 mg twice daily for a maximum of 16 weeks. Discontinue 10 mg twice daily after 16 weeks if adequate therapeutic response is not achieved. <b>Maintenance</b> 5 mg twice daily. Use of 10 mg twice daily beyond induction should be limited to those with loss of response and used for the shortest duration, with careful consideration of the benefits and risks for the individual patient. Use the lowest effective dose needed to maintain response.

<p>Patients receiving:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Strong CYP3A4 inhibitors (e.g. ketoconazole), or</li> <li>• a moderate CYP3A4 inhibitor(s) with a strong CYP2C19 inhibitor(s) (e.g., fluconazole)</li> </ul>	<p>If taking 10 mg twice daily, reduce to 5 mg twice daily. If taking 5 mg twice daily, reduce to 5 mg once daily.</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients with:</li> <li>• moderate or severe renal impairment</li> <li>• moderate hepatic impairment*</li> </ul>	<p>If taking 10 mg twice daily, reduce to 5 mg twice daily. If taking 5 mg twice daily, reduce to 5 mg once daily. For patients undergoing hemodialysis, dose should be administered after the dialysis session on dialysis days. If a dose was taken before the dialysis procedure, supplemental doses are not recommended in patients after dialysis.</p>

<p>Patients with lymphocyte count less than 500 cells/mm<sup>3</sup>, confirmed by repeat testing</p>	<p>Discontinue dosing.</p>
<p>Patients with ANC 500 to 1000 cells/mm<sup>3</sup></p>	<p>If taking 10 mg twice daily, reduce to 5 mg twice daily. When ANC is greater than 1000, increase to 10 mg twice daily based on clinical response. If taking 5 mg twice daily, interrupt dosing. When ANC is greater than 1000, resume 5 mg twice daily.</p>

Patients with ANC less than 500 cells/mm <sup>3</sup>	Discontinue dosing.
Patients with hemoglobin less than 8 g/dL or a decrease of more than 2 g/dL	Interrupt dosing until hemoglobin values have normalized.

\* Use in patients with severe hepatic impairment is not recommended.

### 3. DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

RHOFANIB® 5 mg film-coated tablets

RHOFANIB® 10 mg film-coated tablets

### 4. CONTRAINDICATIONS

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.



- Active tuberculosis (TB), serious infections such as sepsis, or opportunistic infections.
- Severe hepatic impairment.
- Pregnancy and lactation.

TOFACITINIB 10 mg twice daily is contraindicated in patients who have one or more of the following conditions:

- Use of combined hormonal contraceptives or hormone replacement therapy
- Heart failure
- Previous venous thromboembolism, either deep venous thromboembolism or pulmonary embolism
- Inherited coagulation disorder
- Malignancy

- Patients undergoing major surgery

## **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.

In the UC population, TOFACITINIB treatment with 10 mg twice daily was associated with greater risk of serious infections compared to 5 mg twice daily. Additionally, opportunistic herpes zoster infections (including meningoencephalitis, ophthalmologic, and disseminated cutaneous) were seen in patients who were treated with TOFACITINIB 10 mg twice daily.

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 recommended.

## **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. Postmarketing cases of hepatitis B reactivation have been reported in patients treated with tofacitinib. 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, although the role of JAK inhibition in these events is not known. In clinical studies, many patients with rheumatoid arthritis were receiving background therapy with Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs).

There was no discernable difference in frequency of gastrointestinal perforation between the placebo and the tofacitinib arms in clinical trials of patients with UC, and many of them were receiving background corticosteroids.

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 or taking NSAIDs). 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/mm<sup>3</sup> 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/mm<sup>3</sup>). In patients who develop a confirmed absolute lymphocyte count less than 500 cells/mm<sup>3</sup>, 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/mm<sup>3</sup>) compared to placebo.

Avoid initiation of TOFACITINIB treatment in patients with a low neutrophil count (i.e., ANC less than 1000 cells/mm<sup>3</sup>).

For patients who develop a persistent ANC of 500–1000 cells/mm<sup>3</sup>, interrupt TOFACITINIB dosing until ANC is greater than or equal to 1000 cells/mm<sup>3</sup>.

In patients who develop an ANC less than 500 cells/mm<sup>3</sup>, 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.

### **5.6. Interstitial lung disease**

Caution is also recommended in patients with a history of chronic lung disease as they may be more prone to infections.

Events of interstitial lung disease (some of which had a fatal outcome) have been reported in patients treated with tofacitinib in clinical trials and in the post-marketing setting although the role of Janus kinase (JAK) inhibition in these events is not known. Asian RA patients are known to be at higher risk of interstitial lung disease, thus caution should be exercised in treating these patients.

### **5.7. Thrombosis**

Thrombosis, including pulmonary embolism, deep venous thrombosis, and arterial

thrombosis, was observed at an increased incidence in patients with rheumatoid arthritis 50 years of age and older with at least one CV risk factor treated with tofacitinib 10 mg twice daily compared to tofacitinib 5 mg twice daily or TNF blockers in a large, ongoing postmarketing study. Many of these events were serious and some resulted in death.

A dosage of tofacitinib 10 mg twice daily is not recommended for the treatment of RA or PsA.

Promptly evaluate patients with symptoms of thrombosis and discontinue tofacitinib

in patients with symptoms of thrombosis.

Avoid TOFACITINIB in patients that may be at increased risk of thrombosis. For the treatment of UC, use TOFACITINIB at the lowest effective dose and for the shortest duration needed to achieve/maintain therapeutic response.

### **5.8. Mortality**

Rheumatoid arthritis patients 50 years of age and older with at least one cardiovascular (CV) risk factor treated with tofacitinib 10 mg twice a day had a higher rate of all-cause

mortality, including sudden CV death, compared to those treated with tofacitinib 5 mg given twice daily or TNF blockers in a large, ongoing, postmarketing safety study.

A dosage of TOFACITINIB 10 mg twice daily is not recommended for the treatment of RA or PsA.

For the treatment of UC, use TOFACITINIB at the lowest effective dose and for the shortest duration needed to achieve/maintain therapeutic response.

### **5.9. Cardiovascular risk**

have an increased risk for cardiovascular disorders and should have risk factors (e.g., hypertension, hyperlipidemia) managed as part of usual standard of care.

### **5.10. Hypersensitivity**

In post-marketing experience, cases of drug hypersensitivity associated with tofacitinib administration have been reported. Allergic reactions included angioedema and urticaria; serious reactions have occurred. If any serious allergic or

anaphylactic reaction occurs, tofacitinib should be discontinued immediately.

### **5.11. Lactose**

TOFACITINIB contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicinal product.

### **5.12. Combination with other therapies**

Tofacitinib has not been studied and its use should be avoided in combination with biologics such as TNF antagonists, interleukin (IL)-1R antagonists, IL-6R antagonists, anti-CD20 monoclonal antibodies, IL-17 antagonists, IL-12/IL-23 antagonists, anti-integrins, selective co-stimulation modulators and potent immunosuppressants such as azathioprine, 6-mercaptopurine, ciclosporine and tacrolimus because of the possibility of increased immunosuppression and increased risk of infection.

## 6. ADVERSE REACTIONS

Adverse reactions and incidences reported are associated with monotherapy.

### >10%:

**Infection:** Infection (20% to 22%)

**Respiratory:** Nasopharyngitis (3% to 14%)

### 1% to 10%:

**Cardiovascular:** Hypertension (2%)

**Central nervous system:** Headache (3% to 9%)

**Dermatologic:** Skin rash (6%), acne vulgaris ( $\geq 2\%$ )

**Endocrine & metabolic:** Increased serum cholesterol (5% to 9%)

**Gastrointestinal:** Diarrhea (3% to 5%), gastroenteritis (4%), nausea (4%)



**Genitourinary:** Urinary tract infection (2%)

**Hematologic & oncologic:** Anemia (4%)

**Infection:** Herpes zoster infection (5%; including disseminated cutaneous, meningoencephalitis, ophthalmologic)

**Neuromuscular & skeletal:** Increased creatine phosphokinase (3% to 7%)

**Renal:** Increased serum creatinine (<2%)

**Respiratory:** Upper respiratory tract infection (4% to 7%)

**Miscellaneous:** Fever ( $\geq 2\%$ )

**Frequency not defined:**

**Cardiovascular:** Peripheral edema

**Central nervous system:** Fatigue, insomnia, paresthesia

**Dermatologic:** Erythema, pruritus

**Endocrine & metabolic:** Dehydration

**Gastrointestinal:** Abdominal pain, diverticulitis of the gastrointestinal tract, dyspepsia, gastritis, vomiting

**Hematologic & oncologic:** Malignant lymphoma, skin carcinoma (nonmelanoma)

**Hepatic:** Increased liver enzymes, liver steatosis

**Infection:** Bacterial infection, fungal infection, opportunistic infection, serious

infection, viral infection

**Neuromuscular & skeletal:** Arthralgia, joint swelling, musculoskeletal pain, tendonitis

**Respiratory:** Cough, dyspnea, interstitial pulmonary disease, paranasal sinus congestion

**<1%, postmarketing, and/or case reports:** Angioedema, appendicitis, BK virus, cellulitis, cryptococcosis, cytomegalovirus disease, esophageal candidiasis, gastric carcinoma, gastrointestinal perforation, hepatotoxicity, histoplasmosis, hypersensitivity reaction, infection due to an organism in genus pneumocystis,

listeriosis, lung carcinoma, lymphocytopenia, lymphocytosis, malignant melanoma, malignant neoplasm, malignant neoplasm of breast, mycobacterium infection, neutropenia, pancreatic adenocarcinoma, pneumonia, prostate carcinoma, reactivation of HBV, renal cell carcinoma, tuberculosis

## **7. DRUG INTERACTIONS**

### **Risk X (Avoid combination)**

BCG (Intravesical), Belimumab, Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs), Cladribine, Conivaptan, CYP3A4 Inducers (Strong), Deferiprone, Dipyrrone, Fusidic Acid (Systemic), Idelalisib, Natalizumab, Pimecrolimus, Tacrolimus (Topical), Vaccines (Live)

**Risk D (Consider therapy modification)**

CYP3A4 Inhibitors (Strong), Dabrafenib, Echinacea, Fingolimod, Fluconazole, Immunosuppressants, Leflunomide, Lorlatinib, Mifepristone, Nivolumab, Pitolisant, Roflumilast, Sipuleucel-T, St John's Wort, Stiripentol, Vaccines (Inactivated)

**Risk C (Monitor therapy)**

Aprepitant, Bosentan, Bradycardia-Causing Agents, Chloramphenicol (Ophthalmic), Clofazimine, Clozapine, Coccidioides immitis Skin Test, CYP3A4 Inducers (Moderate),

CYP3A4 Inhibitors (Moderate), Deferasirox, Denosumab, Erdafitinib, Fosaprepitant, Fosnetupitant, Ivosidenib, Larotrectinib, Methotrexate, Netupitant, Pidotimod, Promazine, Simeprevir, Tertomotide, Trastuzumab

## **8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

### **8.1. Pregnancy**

Available data with tofacitinib use in pregnant women are insufficient to establish a drug associated risk of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes. There are risks to the mother and the fetus associated with rheumatoid arthritis and UC in pregnancy. In animal reproduction studies, fetocidal and teratogenic effects were noted when pregnant rats and rabbits received tofacitinib

during the period of organogenesis at exposures multiples of 73-times and 6.3-times the maximum recommended dose of 10 mg twice daily, respectively.

The estimated background risks of major birth defects and miscarriage for the indicated populations are unknown.

### **Infertility**

Based on findings in rats, treatment with tofacitinib may result in reduced fertility in females of reproductive potential. It is not known if this effect is reversible.

## **8.2. Nursing Mothers**

There are no data on the presence of tofacitinib in human milk, the effects on a breastfed infant, or the effects on milk production. Tofacitinib is present in the milk of lactating rats. When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk. Given the serious adverse reactions seen in adults treated with tofacitinib, such as increased risk of serious infections, advise patients that breastfeeding is not recommended during treatment and for at least 18 hours

after the last dose of tofacitinib.

## **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 has not been studied in patients with severe hepatic impairment therefore,

use of TOFACITINIB in patients with severe hepatic impairment is not recommended. 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, dosage adjustment of TOFACITINIB is recommended in patients with moderate hepatic impairment.

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, dosage adjustment of TOFACITINIB is recommended in patient with moderate or severe renal impairment (including but not limited to those with severe insufficiency who are undergoing hemodialysis).

No dosage adjustment is required in patients with mild renal impairment.

### **9. OVERDOSAGE**

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 and 10 mg tofacitinib, immediate-release film-coated tablets.

Each tablet of RHOFANIB® contains tofacitinib as a citrate salt and the following inactive ingredients: microcrystalline cellulose, lactose monohydrate, croscarmellose sodium, magnesium stearate, Polyethyleneglycol, 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 available as film-coated tablets containing 5 mg and 10 mg tofacitinib (as citrate). RHOFANIB® is available as follows:

RHOFANIB® 5 mg :14 tablets are in a blister and 4 blisters are package in one box. Each box contains 56 tablets.

RHOFANIB® 10 mg :14 tablets are in a blister and 4 blisters are package in one box. Each box contains 56 tablets.

### **12.2. Storage Condition**

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 August 2019 . 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](http://www.nanoalvand.com).

**Last revision: August 2019**

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



**Manufacturing Authorization Holder  
& Manufacturing Site: Nanoalvand Co.  
Karaj-Alborz-Iran**

98.06.03. 04