Tofaxen
Tofacitinib

Everest

COMPOSITION
TOFAXEN tablets: Each film-coated tablet contains Tofacitinib Citrate INN equivalent to Tofacitinib 5 mg.

MECHANISM OF ACTION
Tofacitinib is a Janus Kinase (JAK) inhibitor. JAKs are intracellular enzymes which transmit signals arising from cytokine or growth factor-receptor interactions on the cellular membrane to influence cellular processes of hematopoiesis and immune cell function. Tofacitinib modulates the signaling pathway at the point of JAKs, preventing the phosphorylation and activation of STATs.

INDICATION AND USAGE
Tofacitinib is indicated for the treatment of adult patients with moderately to severely active rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ulcerative colitis (UC) 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).

DOSAGE AND ADMINISTRATION
Administration Instructions

Do not initiate **TOFAXEN** if absolute lymphocyte count <500 cells/mm^3, an absolute neutrophil count (ANC) <1000 cells/mm^3 or hemoglobin <9 g/dL.

Recommended Dosage

Rheumatoid Arthritis and Psoriatic Arthritis (in combination with nonbiologic DMARDs)

- Tofacitinib (**TOFAXEN**) 5 mg twice daily. **TOFAXEN** can be taken with or without food.

- Recommended dosage in patients with moderate and severe renal impairment or moderate hepatic impairment is Tofacitinib 5 mg (**TOFAXEN**) once daily.

Ulcerative Colitis

- The recommended dose is 10 mg Tofacitinib (**TOFAXEN**) given orally twice daily for induction for 8 weeks and 5 mg given twice daily for maintenance.

- For patients who do not achieve adequate therapeutic benefit by week 8, the induction dose of 10 mg twice daily can be extended for an additional 8 weeks (16 weeks total), followed by 5 mg twice daily for maintenance. Tofacitinib induction therapy should be discontinued in any patient who shows no evidence of therapeutic benefit by week 16.

- Recommended dosage in patients with moderate and severe renal impairment or moderate hepatic impairment is half the total daily dose.

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

WARNINGS AND PRECAUTIONS
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, 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. 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. Patients with latent tuberculosis should be treated with standard antimycobacterial 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.

Malignancy and Lymphoproliferative Disorders

Non-melanoma skin cancers (NMSCs) have been reported in patients treated with Tofacitinib. 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. Periodic skin examination is recommended for patients who are at increased risk for skin cancer. Lymphomas and solid cancers have also been observed in the long-term extension studies in rheumatoid arthritis patients treated with Tofacitinib.

Gastrointestinal Perforations

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.

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.

SIDE EFFECTS
Most common adverse reactions are: upper respiratory tract infection, nasopharyngitis, diarrhea, headache, elevated cholesterol levels, increased blood creatine phosphokinase, rash and herpes zoster.

USE IN SPECIFIC POPULATION
Pregnancy and Lactation

Pregnancy Category C. 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. It is not known whether this medicine is excreted in human milk. Caution should be exercised when this product is administered to a nursing woman.

Children and Adolscents

It is not known if Tofacitinib is safe and effective in children.

DRUG INTERACTIONS
With medicine: Tofacitinib exposure is increased when Tofacitinib is co-administered with potent inhibitors of cytochrome P450 (CYP) 3A4 (e.g., ketoconazole) and CYP2C19 (e.g., fluconazole). Use of Tofacitinib in combination with biologic DMARDs or potent immune suppressants such as azathioprine and cyclosporine is not recommended.

With food and others: It is best to avoid taking Tofacitinib with grapefruit juice and to avoid grapefruit juice completely during Tofacitinib treatment.

Tofaxen
Tofacitinib

Everest

OVERDOSE
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.

PHARMACEUTICAL INFORMATION
Storage Condition

Store **TOFAXEN** below 25°C. Do not remove desiccant.

Dispense in original container.

Keep **TOFAXEN** out of the reach and sight of children.

HOW SUPPLIED
TOFAXEN tablet: Each HDPE container of TOFAXEN contains 60 tablets, a silica gel desiccant and polyester coil with a child-resistant closure.

Manufactured By
Everest Pharmaceuticals Ltd.
BSCIC I/A, Kanchpur, Narayanganj, Bangladesh
www.everestpharmabd.com

টোফাজেন
টোফাসিটিনিব

Everest

উপাদান

টোফাজেন ট্যাবলেট: প্রতিটি ফিল্ম কোটেড ট্যাবলেটে আছে টোফাসিটিনিব সাইট্রেট আইএনএন যা টোফাসিটিনিব ৫ মিঃ গ্রাঃ এর সমতূল্য।

কার্যপ্রণালী

টোফাসিটিনিব একটি জেনাস কাইনেজ ইনহিবিটর। জেনাস কাইনেজ হল অন্তঃকোষীয় এনজাইম যা কোষীয় ঝিল্লীতে সাইটোকাইন বা গ্রোথ ফ্যাক্টর-রিসেপ্টরের মিথস্ক্রিয়ায় সৃষ্ট সংকেতকে প্রেরণ করে কোষীয় প্রক্রিয়া হেমাটোপয়েসিস এবং ইমিউন কোষের কার্যকারিতাকে প্রভাবিত করে থাকে। টোফাসিটিনিব জেনাস কাইনেজ-এর সংকেত প্রেরণ প্রক্রিয়াকে নিয়ন্ত্রণ করার মাধ্যমে স্টাট এর ফসফোরাইলেশন ও সক্রিয়করণ প্রতিরোধ করে থাকে।

নির্দেশনা

টোফাসিটিনিব প্রাপ্ত বয়স্ক রোগীদের মাঝারি থেকে গুরুতর রিউমাটয়েড আর্থ্রাইটিস, সোরিয়াটিক আর্থ্রাইটিস, আলসারেটিভ কোলাইটিস এর জন্য নির্দেশিত, যারা মিথোট্রেক্সেটের প্রতি সহনশীল নয় অথবা যাদের মধ্যে অপর্যাপ্ত প্রতিক্রিয়া পাওয়া গেছে।

মাত্রা ও সেবনবিধি

সেবন নির্দেশনা

অ্যাবসোল্যুট লিম্ফোসাইট কাউন্ট <৫০০ সেলস/মিমি^{৩}, অ্যাবস্যালুট নিউট্রোফিল কাউন্ট <১০০০ সেলস/মিমি^{৩}, অথবা হিমোগ্লোবিন <৯ গ্রা./ডেলি এ টোফাজেন শুরু করা যাবে না।

নির্দেশিত মাত্রা

রিউমাটয়েড আর্থ্রাইটিস এবং সোরিয়াটিক আর্থ্রাইটিস (ননবায়োলজিক ডিএমআরডির সাথে কম্বিনেশনে)।

- টোফাসিটিনিব ৫ মিগ্রা. দিনে দুইবার খাওয়ার আগে অথবা পরে।

- মাঝারি থেকে গুরুতর বৃক্কীয় অথবা যকৃতের অকার্যকারিতার ক্ষেত্রে নির্দেশিত মাত্রা টোফাসিটিনিব ৫ মিগ্রা. দিনে একবার।

আলসারেটিভ কোলাইটিস

- শুরুতে প্রতিদিন ১০ মিগ্রা. দিনে দুইবার ৮ সপ্তাহ পর্যন্ত এবং এরপর ৫ মিগ্রা. করে দিনে দুইবার। ৮ সপ্তাহ ব্যবহারে যদি পর্যাপ্ত সুফল না পাওয়া যায় তাহলে প্রতিদিন ১০ মিগ্রা. এর ব্যবহার ১৬ সপ্তাহ পর্যন্ত দীর্ঘয়িত করা যেতে পারে। যদি প্রতিদিন ১০ মিগ্রা. দুইবার দিয়ে ১৬ সপ্তাহ চিকিৎসার পরও সুফল না পাওয়া যায় তবে চিকিৎসা বন্ধ করতে হবে।

প্রতিনির্দেশনা

টোফাসিটিনিব সাইট্রেট এবং এর যে কোন উপাদানের প্রতি সংবেদনশীলতা।

সতর্কতা ও পূর্ব সতর্কতা

গুরুতর সংক্রমন: সক্রিয় গুরুতর সংক্রমনের (স্থানীয় সংক্রমন) ক্ষেত্রে টোফাসিটিনিব ব্যবহার নিষিদ্ধ।

টিউবারকুলোসিস: যে সকল রোগীর সুপ্ত টিউবারকুলোসিস রয়েছে তাদের টোফাসিটিনিব সেবনের পূর্বে স্ট্যান্ডার্ড এন্টিমাইকোব্যাকটেরিয়াল থেরাপি দিতে হবে।

ভাইরাস পুনঃ সক্রিয়করণ: টোফাসিটিনিব এর ক্লিনিকাল গবেষণায় ভাইরাস, যেমন: হারপিস যোস্টার এর পুনঃ সক্রিয়করণ দেখা গেছে। ক্লিনিকাল গাইডলাইন অনুযায়ী টোফাসিটিনিব সেবনের পূর্বে হেপাটাইটিস বি এবং সি এর ভাইরাস স্ক্রীনিং করতে হবে।

ম্যালিগন্যান্সি এবং লিম্ফোপ্রোলিফারেটিভ ডিজঅর্ডার: কিছু রোগীর ক্ষেত্রে টোফাসিটিনিব ব্যবহারের ফলে নন মেলানোমা স্কিন ক্যান্সার এবং ম্যালিগন্যান্সি দেখা গিয়েছে। নন মেলানোমা স্কিন ক্যান্সারের সফল চিকিৎসা ছাড়াও ম্যালিগন্যান্সি রয়েছে সে সকল রোগীর ক্ষেত্রে তাদের টোফাসিটিনিব ব্যবহারের ঝুঁকি বিবেচনা করতে হবে।

পরিপাকতন্ত্রীয় জটিলতা: যে সকল রোগী বাড়তি ঝুঁকিতে রয়েছেন তাদের ক্ষেত্রে সাবধানতা অবলম্বন করতে হবে।

টিকাদান: লাইভ ভ্যাকসিন: টোফাসিটিনিব এর সাথে ব্যবহার নিষিদ্ধ।

পার্শ্বপ্রতিক্রিয়া

সাধারন পার্শ্বপ্রতিক্রিয়া হল: উর্ধ্ব শ্বাসনালীর সংক্রমণ, ন্যাসোফেরিনজাইটিস, মাথাব্যথা, উচ্চ রক্তচাপ, ডায়রিয়া, উচ্চমাত্রার কোলেস্টেরল, উচ্চ ক্রিয়েটিন ফসফোকাইনেজ, র‍্যাশ এবং হারফিস যোস্টার।

বিশেষ জনগোষ্ঠীর উপর ব্যবহার

গর্ভাবস্থা ও স্তন্যদানকালে ব্যবহার

গর্ভাবস্থায় সি শ্রেণীভুক্ত। গর্ভবতী মহিলাদের ব্যবহারে পর্যাপ্ত এবং সুনিয়ন্ত্রিত কোন তথ্য নেই। ভ্রূণের উপর সম্ভাব্য ঝুঁকির চেয়ে উপকার বেশী হলে টোফাসিটিনিব ব্যবহারে করা উচিত মাতৃদুগ্ধের সাথে টোফাসিটিনিব নিঃসৃত হয় কিনা তা জানা যায় নি। স্তন্যদানকালে ব্যবহারে সতর্কতা গ্রহণ করা উচিত।

শিশু ও বয়ঃসন্ধিকালে ব্যবহার

শিশুদের ক্ষেত্রে টোফাসিটিনিব ব্যবহার নিরাপদ ও কার্যকরী কিনা তা জানা যায়নি।

ওষুধ আন্তঃক্রিয়া

অন্য ওষুধের সাথে: শক্তিশালী CYP3A4 ইনহিবিটর (কিটোকোনাজল) ও CYP2C19 ইনহিবিটর, (ফ্লুকোনাজল) এর সাথে ব্যবহারে টোফাসিটিনিব-এর মাত্রা বেড়ে যায়। বায়োলজিক ডিএমএআরডি বা শক্তিশালী ইমিউনোসাপ্রেসেন্ট যেমন অ্যাজাথায়োপ্রিন বা সাইক্লোস্পোরিন এর সাথে টোফাসিটিনিব-এর ব্যবহার নির্দেশিত নয়।

খাবার বা অন্য কিছুর সাথে: আঙ্গুরের রস ও টোফাসিটিনিব একসাথে ব্যবহার করা উচিত নয়।

অতিমাত্রা

টোফাসিটিনিব এর মাত্রাধিক ব্যবহারের কোন প্রতিষেধক নেই। মাত্রাধিক্যের ক্ষেত্রে রোগীর লক্ষন ও উপসর্গ পর্যবেক্ষন নির্দেশিত।

সংরক্ষণ

আলো থেকে দূরে শুষ্ক স্থানে ও ২৫° সে এর নিচে রাখুন। শিশুদের নাগালের বাইরে রাখুন। শুধুমাত্র সরবরাহকৃত কন্টেইনার হতে সেবন করুন এবং যদি বোতলের মুখের সিল ছেঁড়া বা খোলা থাকে, তাহলে ব্যবহার করা থেকে বিরত থাকুন।

সরবরাহ

টোফাজেন ট্যাবলেট: প্রতিটি শিশু-প্রতিরোধক সিলড প্লাস্টিক কন্টেইনারের ভেতরে আছে ৬০ টি ফিল্ম কোটেড ট্যাবলেট এবং একটি করে সিলিকা জেল।

প্রস্তুতকারকঃ
এভারেষ্ট ফার্মাসিউটিক্যালস লিমিটেড
বিসিক শিল্প এলাকা, কাঁচপুর, নারায়ণগঞ্জ, বাংলাদেশ