ALKRIZ

Crizotinib INN

COMPOSITION:

Alkriz Capsule: Each capsule contains Crizotinib INN 250 mg.

THERAPEUTIC CLASS:

Anti Cancer

CLINICAL PHARMACOLOGY:

Mechanism of Action

Crizotinib is an inhibitor of receptor tyrosine kinases including ALK, Hepatocyte Growth Factor Receptor (HGFR, c-Met), ROS 1 and Recepteur d'Origine Nantais (RON). Translocations can affect the ALK gene resulting in the expression of oncogenic fusion proteins. The formation of ALK fusion proteins results in activation and dysregulation of the gene's expression and signaling which can contribute to increased cell proliferation and survival in tumors expressing these proteins. Crizotinib demonstrated concentration-dependent inhibition of ALK and c-Met phosphorylation in cell-based assays using tumor cell lines and demonstrated antitumor activity in mice bearing tumor xenografts that expressed EML4- or NPM-ALK fusion proteins or c-Met.

Pharmacokinetics:

Following Crizotinib 250 mg twice daily, steady-state was reached within 15 days and remained stable, with a median accumulation ratio of 4.8. Steady-state observed minimum concentration (C_{min}) and AUC increased in a greater than dose-proportional manner over the dose range of 200 mg to 300 mg twice daily.

Absorption

A single Crizotinib dose was absorbed with median time to achieve peak concentration of 4 to 6 hours, and the mean absolute bioavailability of Crizotinib was 43% (range: 32% to 66%).

Effect of Food

A high-fat meal reduced Crizotinib AUC_{0-INF} and maximum observed plasma concentration (C_{max}) by approximately 14%.

Distribution

The geometric mean volume of distribution (V_{ss}) of Crizotinib was 1772 L following a single intravenous dose. Protein binding of Crizotinib is 91% and is independent of drug concentration *in vitro*. Crizotinib is a substrate for P-glycoprotein (P-gp) *in vitro*. The blood-to-plasma concentration ratio is approximately 1.

Elimination

The mean apparent plasma terminal half-life of Crizotinib was 42 hours following single doses of Crizotinib in patients. The mean apparent clearance (CL/F) of Crizotinib was lower at steady-state (60 L/h) after 250 mg twice daily than after a single 250 mg oral dose (100 L/h).

Metabolism

Crizotinib is predominantly metabolized by CYP3A.

Excretion

Following administration of a single oral 250 mg dose of radiolabeled Crizotinib dose to healthy subjects, 63% (53% as unchanged) of the administered dose was recovered in feces and 22% (2.3% as unchanged) in urine.

INDICATION:

ALK- or ROS1-Positive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer

Crizotinib is indicated for the treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC) whose tumors are anaplastic lymphoma kinase (ALK) or ROS1-positive.

Relapsed or Refractory, Systemic ALK-Positive Anaplastic Large Cell Lymphoma

Crizotinib is indicated for the treatment of pediatric patients 1 year of age and older and young adults with relapsed or refractory, systemic anaplastic large cell lymphoma (ALCL) that is ALK-positive.

Limitations of Use: The safety and efficacy of Crizotinib have not been established in older adults with relapsed or refractory, systemic ALK-positive ALCL.

DOSAGE AND ADMINISTRATION:

Standard Dosage

The recommended dose and schedule of Crizotinib is 250 mg taken orally twice daily.

Continue treatment as long as the patient is deriving clinical benefit from therapy. Capsules should be swallowed whole. Crizotinib may be taken with or without food. If a dose of Crizotinib is missed, then it should be taken as soon as the patient remembers unless it is less than 6 hours until the next dose, in which case the patient should not take the missed dose. Patients should not take 2 doses at the same time to make up for a missed dose.

Recommended Dosage for ALK- or ROS1-Positive Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer

The recommended dosage of Crizotinib for patients with NSCLC is 250 mg orally twice daily, with or without food, until disease progression or no longer tolerated by the patient.

Swallow capsules whole. If a dose of Crizotinib is missed, make up that dose unless the next dose is due within 6 hours. If vomiting occurs after taking a dose of Crizotinib, take the next dose at the regular time.

Recommended Dosage for Relapsed or Refractory, Systemic ALK-Positive Anaplastic Large Cell Lymphoma

The recommended dosage of Crizotinib for patients with ALCL is 280 mg/m^2 orally twice daily until disease progression or unacceptable toxicity. The recommended dosage of Crizotinib is based on body surface area (BSA) is provided in table below.

Assess pediatric patients for their ability to swallow intact capsules before prescribing Crizotinib.

Take Crizotinib with or without food. Swallow capsules whole. If a dose of Crizotinib is missed, make up that dose unless the next dose is due within 6 hours. If vomiting occurs after taking a dose of Crizotinib, take the next dose at the regular time.

Recommended Crizotinib Dosage for Patients with ALCL

Body Surface Area*	Recommended Crizotinib Dosage
0.60 – 0.80 m^2	200 mg orally twice daily
0.81 – 1.16 m^2	250 mg orally twice daily
1.17 – 1.51 m^2	400 mg orally twice daily
1.52 – 1.69 m^2	450 mg orally twice daily
1.70 m^2 or greater	500 mg orally twice daily

*The recommended dosage for patients with a BSA less than 0.60 m^2 has not been established.

Concomitant Treatments for Patients with ALCL

Provide standard antiemetic and antidiarrheal agents for gastrointestinal toxicities. Antiemetics are recommended prior to and during treatment with Crizotinib to prevent nausea and vomiting.

Consider intravenous or oral hydration for patients at risk of dehydration, and replace electrolytes as clinically indicate.

CONTRAINDICATION:

None

WARNINGS & PRECAUTION:

Hepatotoxicity

Monitor with periodic liver testing. Temporarily suspend, dose reduce, or permanently discontinue Crizotinib.

Interstitial Lung Disease (ILD)/Pneumonitis

Permanently discontinue in patients with ILD/pneumonitis.

QT interval prolongation

Monitor electrocardiograms and electrolytes in patients who have a history of or predisposition for QTc prolongation, or who are taking medications that prolong QT. Temporarily suspend, dose reduce, or permanently discontinue Crizotinib.

Bradycardia

Crizotinib can cause bradycardia. Monitor heart rate and blood pressure regularly. Temporarily suspend, dose reduce, or permanently discontinue Crizotinib.

Severe visual loss

Discontinue Crizotinib in patients with severe visual loss. Perform an ophthalmological evaluation.

Embryo-fetal toxicity

Can cause fetal harm. Advise females of reproductive potential of the potential risk to a fetus and use of effective contraception.

SIDE EFFECTS:

The most common side effects of Crizotinib include:

• Vision problems • Nausea • Diarrhea • Vomiting • Constipation • Tiredness • Decreased appetite • Upper respiratory infection • Dizziness • Feeling of numbness or tingling in the extremities • Swelling of hands, feet, face, and eyes • Increased liver function blood test results.

Crizotinib may cause decreased fertility in females and males. In females, this could affect the ability to become pregnant. In males, this could affect the ability to father a child.

ADVERSE REACTIONS

The most common adverse reactions (25%) in patients with NSCLC are vision disorders, nausea, diarrhea, vomiting, edema, constipation, elevated transaminases, fatigue, decreased appetite, upper respiratory infection, dizziness, and neuropathy.

The most common adverse reactions (35%) in patients with ALCL are diarrhea, vomiting, nausea, vision disorder, headache, musculoskeletal pain, stomatitis, fatigue, decreased appetite, pyrexia, abdominal pain, cough, and pruritus. Grade 3–4 laboratory abnormalities (15%) are neutropenia, lymphopenia, and thrombocytopenia

USE IN SPECIFIC POPULATIONS:

Pregnancy

Risk Summary

Based on findings from animal studies and its mechanism of action, Crizotinib can cause fetal harm when administered to a pregnant woman.There are no available data on the use of Crizotinib during pregnancy. In animal reproduction studies, oral administration of Crizotinib in pregnant rats during organogenesis at exposures similar to those expected with the maximum recommended human dose resulted in embryotoxicity and fetotoxicity. Advise pregnant women of the potential risk to fetus.

Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of Crizotinib or its metabolites in human milk, or the effects on the breastfed child or on milk production. Because of the potential for adverse reactions in breastfed children, advise women not to breastfeed during treatment with Crizotinib and for 45 days after the final dose.

Females and Males of Reproductive Potential

Pregnancy Testing

Verify the pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating Crizotinib.

Contraception

Crizotinib can cause fetal harm when administered to a pregnant woman.

Females: Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with Crizotinib and for at least 45 days after the final dose.

Males: Because of the potential for genotoxicity, advise males with female partners of reproductive potential to use condoms during treatment with Crizotinib and for at least 90 days after the final dose.

Infertility

Based on reproductive organ findings in animals, Crizotinib may cause reduced fertility in females and males of reproductive potential. It is not known whether these effects on fertility are reversible.

Pediatric Use

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

Geriatric Use

Of the total number of patients with ALK-positive metastatic NSCLC in clinical studies of Crizotinib (n=1669), 16% were 65 years or older and 3.8% were 75 years or older. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these patients and younger patients.

Hepatic Impairment

Crizotinib concentrations increased in patients with pre-existing moderate (any AST and total bilirubin greater than 1.5 times ULN and less than or equal to 3 times ULN) or severe (any AST and total bilirubin greater than 3 times ULN) hepatic impairment. Reduce Crizotinib dosage in patients with moderate or severe hepatic impairment. No dose adjustment is recommended in patients with pre-existing mild hepatic impairment (AST > ULN and total bilirubin less than or equal to 1 times ULN or any AST and total bilirubin greater than 1 times ULN but less than or equal to1.5 times ULN).

Renal Impairment

Increased exposure to Crizotinib occurred in patients with pre-existing severe renal impairment (CL_{cr} less than 30 mL/min calculated using the modified Cockcroft-Gault equation) not requiring dialysis, therefore reduce dosage of Crizotinib in these. No dose adjustment is recommended in patients with mild to moderate renal impairment (CL_{cr} 30 to 89 mL/min).

DRUG INTERACTION:

Effect of Other Drugs on Crizotinib

Strong or Moderate CYP3A Inhibitors

Concomitant use of Crizotinib with strong CYP3A inhibitors increases Crizotinib plasma concentrations, which may increase the risk of adverse reactions of Crizotinib. Avoid concomitant use of strong CYP3A inhibitors. If concomitant use of strong CYP3A inhibitors is unavoidable, reduce the Crizotinib dosage. Avoid grapefruit or grapefruit juice which may also increase plasma concentrations of Crizotinib. Use caution with concomitant use of moderate CYP3A inhibitors.

Strong CYP3A Inducers

Concomitant use of Crizotinib with strong CYP3A inducers decreases Crizotinib plasma concentrations, which may decrease the efficacy of Crizotinib. Avoid concomitant use of strong CYP3A inducers.

Effect of Crizotinib on Other Drugs

CYP3A Substrates

Concomitant use of Crizotinib increases plasma concentrations of CYP3A substrates [which may increase the risk of adverse reactions of these substrates. Avoid concomitant use of Crizotinib with CYP3A substrates where minimal concentration changes may lead to serious adverse reactions. If concomitant use of Crizotinib is unavoidable, decrease the CYP3A substrate dosage in accordance with approved product labeling.

Drugs That Prolong the QT Interval

Crizotinib can prolong the QT/QTc interval. Avoid concomitant use of Crizotinib with drugs that prolong the QT interval.

Drugs That Cause Bradycardia

Crizotinib can cause bradycardia. Avoid concomitant use of Crizotinib with drugs that cause bradycardia.

OVERDOSAGE:

There have been no known cases of Crizotinib overdose. There is no antidote for Crizotinib.

PHARMACEUTICAL INFORMATION:

Storage Conditions

Store below 30°C and dry place, away from light and moisture. Keep out of the reach of children.

Presentation & Packing

Alkriz Capsule:

Each commercial box contains 28 capsules in Alu-Alu blister pack.

Manufactured by-
BEACON®
Pharmaceuticals Limited
Bhaluka, Mymensingh, Bangladesh

LF41101

অ্যালক্রিজ

ক্রিজোটিনিব আইএনএন

উপাদানঃ

অ্যালক্রিজ ক্যাপসুল: প্রতিটি ক্যাপসুলে আছে ক্রিজোটিনিব আইএনএন ২৫০ মিলিগ্রাম

থেরাপিউটিক ক্লাস: টাইরোসিন কাইনেস ইনহিবিটর

ক্লিনিক্যাল ফার্মাকোলজি

ক্রিজোটিনিব হল ALK হেপাটোসাইট গ্রোথ ফ্যাক্টর রিসেপ্টর, ROS1 এবং রিসেপ্টর টাইরোসিন কাইনেসের একটি প্রতিরোধক (ইনহিবিটর)। ট্রান্সলোকেশন জিনকে প্রভাবিত করতে পারে যার ফলে অনকোজেনিক ফিউশন প্রোটিনের প্রকাশ ঘটে। ALK ফিউশন প্রোটিন গঠনের ফলে জিনের অভিব্যক্তি এবং সংকেত সক্রিয়করণ এবং অনিয়ন্ত্রিত হয় যা এই প্রোটিন প্রকাশকারী টিউমারগুলিতে কোষের বিস্তার এবং বেঁচে থাকার ক্ষেত্রে অবদান রাখতে পারে।

ফার্মাকোকাইনেটিকস

দিনে দুবার ক্রিজোটিনিব ২৫০ মিলিগ্রাম অনুসরণ করে ১৫ দিনের মধ্যে স্থির অবস্থায় পৌঁছে যায় এবং স্থিতিশীল থাকে, গড় আহরণ অনুপাত ৪.৮। স্টেডি-স্টেট পরিলক্ষিত নূন্যতম ঘনত্ব এবং এ ইউ সি বৃদ্ধি পেয়েছে দৈনিক দুবার ২০০ মিলিগ্রাম থেকে ৩০০ মিলিগ্রামের ডোজ পরিসরে ডোজ-আনুপাতিক পদ্ধতির চেয়ে বেশি।

শোষণ

একটি একক ক্রিজোটিনিব ডোজ ৪ থেকে ৬ ঘন্টার সর্বোচ্চ ঘনত্ব অর্জনের জন্য মধ্যম সময়ের সাথে শোষিত হয়েছিল এবং ক্রিজোটিনিবের গড় সম্পূর্ণ বায়ো-এভেইলেবিলিটি ছিল ৪৩% (রেঞ্জ: ৩২% থেকে ৬৬%)

খাদ্যের উপর প্রভাব

উচ্চ চর্বিযুক্ত খাবার গ্রহনের পরে ক্রিজোটিনিবের সর্বাধিক পর্যবেক্ষণ করা প্লাজমা ঘনত্ব (C_{max}) প্রায় ১৪%।

বন্টন

ক্রিজোটিনিবের বন্টনের জ্যামিতিক গড় পরিমাণ ছিল ১৭৭২ লিঃ একটি একক শিরা ডোজ অনুসরণ করে। ক্রিজোটিনিবের প্রোটিন বাইন্ডিং ৯১% এবং ভিট্রোতে ওষুধের ঘনত্ব থেকে স্বাধীন। ক্রিজোটিনিব ইন ভিট্রোতে পি-গ্লাইকোপ্রোটিন (P-gp) এর একটি সাবস্ট্রেট। রক্ত থেকে প্লাজমা ঘনত্বের অনুপাত প্রায় ১।

নির্মূল

ক্রিজোটিনিবের গড় আপাত পাজমা টার্মিনাল হাফ-লাইফ ৪২ ঘন্টা, রোগীদের মধ্যে ক্রিজোটিনিবের একক ডোজ পরে। ক্রিজোটিনিবের গড় স্পষ্ট ক্লিয়ারেন্স স্থির অবস্থায় (৬০ লিঃ/ঘন্টা) ২৫০ মিলিগ্রামের একক ২৫০ মিলিগ্রাম মৌখিক ডোজ (১০০লিটার/ঘন্টা) থেকে দিনে দুবার খাওয়ার পরে কম ছিল।

বিপাক

ক্রিজোটিনিব প্রধানত CYP3A দ্বারা বিপাকিত হয়।

নিস্কাশন

স্বাস্থ্যকর ব্যক্তিদের জন্য রেডিওলেবেলযুক্ত ক্রিজোটিনিব ডোজের একক মৌখিক ২৫০ মিলিগ্রাম ডোজ গ্রহণের পরে, প্রবেশিত ডোজের ৬৩% (৫৩% অপরিবর্তিত) মল এবং ২২% (২.৩% অপরিবর্তিত) প্রস্রাবে পুনরুদ্ধার করা হয়েছিল।

নির্দেশনা

ALK অথবা ROS1- পজিটিভ মেটাস্ট্যাটিক নন-স্মল সেল ফুসফুসের ক্যান্সার

❑ ক্রিজোটিনিব মেটাস্ট্যাটিক নন-স্মল সেল ফুসফুসের ক্যান্সার (NSCLC) যাদের টিউমার অ্যানাপ্লাস্টিক লিম্ফোমা কাইনেসে ALK বা ROS-1 পজিটিভ রোগীদের চিকিৎসার জন্য নির্দেশিত।

রিল্যাপসড বা রিফ্র্যাক্টরি, সিস্টেমিক এ এল কে-পজিটিভ অ্যানাপ্লাস্টিক লার্জ সেল লিম্ফোমা

❑ ক্রিজোটিনিব ১ বছর বয়সী শিশু রোগীদের চিকিৎসার জন্য নির্দেশিত, বয়স্ক এবং অল্প বয়স্কদের রিল্যাপসড বা রিফ্র্যাক্টরি, সিস্টেমিক অ্যানাপ্লাস্টিক লার্জ সেল লিম্ফোমা (ALCL) যা ALK পজিটিভ।

ব্যবহারের সীমাবদ্ধতা: ক্রিজোটিনিবের নিরাপত্তা এবং কার্যকারিতা বয়স্ক প্রাপ্তবয়স্কদের মধ্যে রিল্যাপসড বা রিফ্র্যাক্টরি, সিস্টেমিক ALK পজিটিভ ALCL এর ক্ষেত্রে প্রতিষ্ঠিত হয়নি।

ডোজ এবং অ্যাডমিনিস্ট্রেশন: স্ট্যান্ডার্ড ডোজ

ক্রিজোটিনিবের নির্দেশিত ডোজ এবং সময়সূচী হল ২৫০ মিলিগ্রাম দিনে দুইবার মুখে খাওয়া।

যতক্ষণ রোগী থেরাপি থেকে ক্লিনিকাল সুবিধা পাচ্ছেন ততক্ষণ চিকিৎসা চালিয়ে যান। ক্যাপসুল পুরোটা গিলে ফেলতে হবে। ক্রিজোটিনিব খাবারের সাথে বা খাবার ছাড়া নেওয়া যেতে পারে। যদি ক্রিজোটিনিব এর একটি ডোজ মিস হয়ে যায়, তাহলে রোগীর মনে পড়ার সাথে সাথেই এটি গ্রহণ করা উচিত, যদি না পরবর্তী ডোজ পর্যন্ত ৬ ঘন্টার কম হয়, সেক্ষেত্রে রোগীর মিসড ডোজ গ্রহণ করা উচিত নয়। মিসড ডোজ পূরণ করতে রোগীদের একই সময়ে ২ ডোজ নেওয়া উচিত নয়।

ALK অথবা ROS1- পজিটিভ মেটাস্ট্যাটিক নন-স্মল সেল ফুসফুস ক্যান্সারের জন্য নির্দেশিত ডোজ

NSCLC রোগীদের জন্য ক্রিজোটিনিবের নির্দেশিত ডোজ হল ২৫০ মিলিগ্রাম মৌখিকভাবে দিনে দুইবার, খাবারের সাথে বা ছাড়া, যতক্ষণ না রোগের অগ্রগতি হয় বা রোগীর দ্বারা আর সহ্য হয় না।

পুরো ক্যাপসুল গিলে ফেলুন। যদি ক্রিজোটিনিব এর একটি ডোজ মিস হয়ে যায়, তাহলে সেই ডোজটি তৈরি করুন যদি না পরবর্তী ডোজ ৬ ঘন্টার মধ্যে দেওয়া হয়। ক্রিজোটিনিব এর ডোজ নেওয়ার পর যদি বমি হয়, তাহলে নিয়মিত সময়ে পরবর্তী ডোজ নিন।

রিল্যাপসড বা রিফ্র্যাক্টরি, সিস্টেমিক এ এল কে-পজিটিভ অ্যানাপাস্টিক লার্জ সেল লিম্ফোমার নির্দেশিত ডোজ

ALCL রোগীদের জন্য ক্রিজোটিনিব এর প্রস্তাবিত ডোজ হল ২৮০ মিগ্রা/মি² মৌখিকভাবে দিনে দুইবার রোগের অগ্রগতি বা অগ্রহণযোগ্য বিষাক্ততা পর্যন্ত। ক্রিজোটিনিব এর প্রস্তাবিত ডোজ শরীরের পৃষ্ঠের ক্ষেত্রফলের উপর ভিত্তি করে (BSA) নীচের সারণীতে দেওয়া হয়েছে।

ক্রিজোটিনিব প্রেসক্রাইব করার আগে শিশু রোগীদের অক্ষত ক্যাপসুল গিলে ফেলার ক্ষমতার মূল্যায়ন করুন।

খাবারের সাথে বা খাবার ছাড়াই ক্রিজোটিনিব নিন। পুরো ক্যাপসুল গিলে ফেলুন। যদি ক্রিজোটিনিব এর একটি ডোজ মিস হয়ে যায়, তাহলে সেই ডোজটি খেয়ে ফেলুন যদি না পরবর্তী ডোজ ৬ ঘন্টার মধ্যে দেওয়া হয়। ক্রিজোটিনিব এর ডোজ নেওয়ার পর যদি বমি হয়, তাহলে নিয়মিত সময়ে পরবর্তী ডোজ নিন।

ALCL রোগীদের জন্য প্রস্তাবিত ক্রিজোটিনিব ডোজ

বডি সার্ফেস এরিয়া (BSA)*	রেকোমেন্ডেড ক্রিজোটিনিব
০.৬০-০.৮০ মি²	২০০ মিগ্রা মুখে খাবেন দুইবার
০.৮১-১.১৬ মি²	২৫০ মিগ্রা মুখে খাবেন দুইবার
১.১৭-১.৫১ মি²	৪০০ মিগ্রা মুখে খাবেন দুইবার
১.৫২-১.৬৯ মি²	৪৫০ মিগ্রা মুখে খাবেন দুইবার
১.৭০ এম² এর বেশী	৫০০ মিগ্রা মুখে খাবেন দুইবার

* BSA ০.৬০ মি² এর কম রোগীদের জন্য প্রস্তাবিত ডোজ প্রতিষ্ঠিত হয়নি।

ALCL সহ রোগীদের জন্য সহযোগ চিকিৎসা (Concomitant Treatments)

গ্যাস্ট্রোইনটেস্টাইনাল বিষাক্ততার জন্য স্ট্যান্ডার্ড অ্যান্টিমেটিক এবং অ্যান্টিডায়ারিয়াল এজেন্ট সরবরাহ করুন। বমি বমি ভাব এবং বমি হওয়া রোধ করতে ক্রিজোটিনিবের সাথে চিকিৎসার আগে এবং চলাকালীন অ্যান্টিমেটিকসের পরামর্শ দেওয়া হয়।

ডিহাইড্রেশনের ঝুঁকিতে থাকা রোগীদের জন্য শিরায় বা ওরাল হাইড্রেশন বিবেচনা করুন এবং ক্লিনিক্যালি নির্দেশিত হিসাবে ইলেক্ট্রোলাইট প্রতিস্থাপন করুন

প্রতিনির্দেশনা:

নেই

সতর্কতা ও সাবধানতা:

হেপাটোটক্সিসিটি পর্যায়ক্রমিক লিভার পরীক্ষার সাথে মনিটর করুন। ক্রিজোটিনিব সাময়িকভাবে স্থগিত করুন, ডোজ কমিয়ে দিন বা স্থায়ীভাবে বন্ধ করুন। ইন্টারস্টিশিয়াল লাং ডিজিজ (ILD)/নিউমোনাইটিস আইএলডি/নিউমোনাইটিস রোগীদের স্থায়ীভাবে বন্ধ করে দেয়।

QT ব্যবধান দীর্ঘায়িত

যেসব রোগীদের QTc দীর্ঘায়িত হওয়ার ইতিহাস বা প্রবণতা রয়েছে বা যারা QT দীর্ঘায়িত করে এমন ওষুধ সেবন করছেন তাদের ইলেক্ট্রোকার্ডিওগ্রাম এবং ইলেক্ট্রোলাইটগুলি পর্যবেক্ষণ করুন। ক্রিজোটিনিব সাময়িকভাবে স্থগিত করুন, ডোজ কমিয়ে দিন বা স্থায়ীভাবে বন্ধ করুন।

ব্র্যাডিকার্ডিয়া

ক্রিজোটিনিব ব্র্যাডিকার্ডিয়া তৈরি করতে পারে। নিয়মিত হৃদস্পন্দন এবং রক্তচাপ পর্যবেক্ষণ করুন। ক্রিজোটিনিব সাময়িকভাবে স্থগিত করুন, ডোজ কমিয়ে দিন বা স্থায়ীভাবে বন্ধ করুন

গুরুতর চাক্ষুষ ক্ষতি

গুরুতর দৃষ্টিশক্তি হ্রাস রোগীদের মধ্যে ক্রিজোটিনিব বন্ধ করুন। একটি চক্ষুবিদ্যা মূল্যায়ন সঞ্চালন করুন।

ভ্রূণের বিরূপ প্রতিক্রিয়া

ভ্রূণের ক্ষতি হতে পারে। একটি ভ্রূণের সম্ভাব্য ঝুঁকির প্রজনন সম্ভাবনার মহিলাদের পরামর্শ দিন এবং কার্যকরী গর্ভনিরোধ ব্যবহার করুন

পার্শ্বপ্রতিক্রিয়া:

ক্রিজোটিনিব এর সবচেয়ে সাধারণ পার্শ্বপ্রতিক্রিয়া গুলির মধ্যে রয়েছে:

❑ দৃষ্টি সমস্যা ❑ বমি বমি ভাব ❑ ডায়রিয়া ❑ বমি ❑ কোষ্ঠকাঠিন্য ❑ ক্লান্তি ❑ ক্ষুধা হ্রাস ❑ উপরের দিকে শ্বাসযন্ত্রের সংক্রমণ

❑ মাথা ঘোরা ❑ অসাড়তা বা হাত-পায়ের ঝাঁকুনি অনুভব করা ❑ মুখ, চোখ এবং হাত, পা ফুলে যাওয়া ❑ লিভারের কার্যকারিতা বৃদ্ধি রক্ত পরীক্ষার ফলাফল।

ক্রিজোটিনিব মহিলা এবং পুরুষদের মধ্যে উর্বরতা হ্রাস করতে পারে। মহিলাদের মধ্যে, এটি গর্ভবতী হওয়ার ক্ষমতাকে প্রভাবিত করতে পারে, পুরুষদের মধ্যে সন্তানের পিতা হওয়ার ক্ষমতাকে প্রভাবিত করতে পারে।

বিরূপ প্রতিক্রিয়া (Adverse Reactions)

NSCLC রোগীদের মধ্যে সবচেয়ে সাধারণ প্রতিকূল প্রতিক্রিয়া (২৫%) হল দৃষ্টিজনিত ব্যাধি, বমি বমি ভাব, ডায়রিয়া, বমি, কোষ্ঠকাঠিন্য, উচ্চ ট্রান্সমিনেসিস, ক্লান্তি, ক্ষুধা হ্রাস, উপরের শ্বাসযন্ত্রের সংক্রমণ, মাথা ঘোরা, এবং নিউরোপ্যাথি।

ALCL রোগীদের মধ্যে সবচেয়ে সাধারণ বিরূপ প্রতিক্রিয়া (৩৫%) হল ডায়রিয়া, বমি বমি ভাব, দৃষ্টি ব্যাধি, মাথাব্যথা, পেশীর ব্যথা, স্টোমাটাইটিস, ক্লান্তি, ক্ষুধা হ্রাস, পাইরেক্সিয়া, পেটে ব্যথা, কাশি এবং প্রুরিটাস গ্রেড ৩-৪ পরীক্ষাগার এ পাওয়া অস্বাভাবিকতা (১৫%) হল নিউট্রোপেনিয়া, লিম্ফোপেনিয়া এবং থ্রম্বোসাইটোপেনিয়া

নির্দিষ্ট জনসংখ্যায় ব্যবহার করুন:

গর্ভাবস্থা

ঝুঁকির সারাংশ

প্রাণী অধ্যয়ন এবং এর কার্যপ্রণালীর ফলাফলের উপর ভিত্তি করে, ক্রিজোটিনিব যখন ভ্রূণের ক্ষতি করতে পারে একটি গর্ভবতী মহিলার দ্বারা সেবন করা গর্ভাবস্থায় ক্রিজোটিনিব ব্যবহারের কোনও তথ্য নেই ভিতরে প্রাণীর প্রজনন অধ্যয়ন, অর্গানোজেনেসিসের সময়ে গর্ভবতী ইঁদুরের মধ্যে ক্রিজোটিনিবের মৌখিক প্রশাসন সর্বাধিক প্রস্তাবিত মানব ডোজ সহ প্রত্যাশিত অনুরূপ যার ফলে ভ্রূণ-টক্সিসিটি এবং ভ্রূণ-টক্সিসিটি হয়। গর্ভবতী মহিলাদের ভ্রূণের সম্ভাব্য ঝুঁকি সম্পর্কে পরামর্শ দিন।

স্তন্যপান

ঝুঁকির সারাংশ

মানুষের দুধে ক্রিজোটিনিব বা এর বিপাকীয় পদার্থের উপস্থিতি বা দুধের উপর প্রভাব সম্পর্কে কোনও তথ্য নেই, বুকের দুধ খাওয়ানো শিশু বা দুধ উৎপাদন এর উপরে ক্রিজোটিনিবের প্রভাব সম্পর্কিত কোন তথ্য নেই। বুকের দুধ খাওয়ানো শিশুদের মধ্যে বিরূপ প্রতিক্রিয়ার সম্ভাবনার কারণে, পরামর্শ দিন মহিলাদের ক্রিজোটিনিব দিয়ে চিকিৎসার সময়ে এবং চূড়ান্ত ডোজ পরে ৪৫ দিনের জন্য বুকের দুধ খাওয়াবেন না।

প্রজনন সম্ভাবনার মহিলা এবং পুরুষ

গর্ভাবস্থা পরীক্ষা

ক্রিজোটিনিব শুরু করার আগে প্রজনন ক্ষমতা সম্পন্ন মহিলাদের গর্ভাবস্থার অবস্থা যাচাই করুন।

গর্ভনিরোধক

একজন গর্ভবতী মহিলাকে খাওয়ালে ক্রিজোটিনিব ভ্রূণের ক্ষতি করতে পারে।

মহিলা: প্রজনন ক্ষমতা সম্পন্ন মহিলাদের ক্রিজোটিনিবের সাথে চিকিৎসার সময় কার্যকর গর্ভনিরোধক ব্যবহার করার পরামর্শ দিন এবং চূড়ান্ত ডোজ পরে কমপক্ষে ৪৫ দিনের জন্যও।

পুরুষ: জিনোটক্সিসিটির সম্ভাবনার কারণে, প্রজনন সম্ভাবনার মহিলার সাথে পুরুষদের কনডম ব্যবহার করার পরামর্শ দিন ক্রিজোটিনিবের সাথে চিকিৎসার সময় এবং চূড়ান্ত ডোজ শেষ পরে কমপক্ষে ৯০ দিনের জন্য।

বন্ধ্যাত্ব

প্রাণীদের মধ্যে প্রজনন অঙ্গের অনুসন্ধানের উপর ভিত্তি করে, ক্রিজোটিনিব মহিলা এবং পুরুষদের মধ্যে উর্বরতা হ্রাস করতে পারে। উর্বরতার উপর এই প্রভাবগুলি বিপরীতমুখী কিনা তা জানা নেই।

শিশুদের ক্ষেত্রে

শিশু রোগীদের মধ্যে ক্রিজোটিনিব এর নিরাপত্তা এবং কার্যকারিতা প্রতিষ্ঠিত হয়নি।

বয়স্কদের ক্ষেত্রে

ক্রিজোটিনিব (n=১৬৬৯) এর ক্লিনিকাল স্টাডিতে এ এল কে-পজিটিভ মেটাস্ট্যাটিক NSCLC রোগীর মোট সংখ্যার মধ্যে ১৬% ৬৫ বছর বা তার বেশি বয়সী এবং ৩.৮% ৭৫ বছর বা তার বেশি। নিরাপত্তা বা কার্যকারিতার কোন সামগ্রিক পার্থক্য ছিল না এই রোগীদের এবং অল্প বয়স্ক রোগীদের মধ্যে পর্যবেক্ষণ করা হয়।

হেপাটিক বৈকল্য

ক্রিজোটিনিবের প্রভাব পূর্বে বিদ্যমান মাঝারি রোগীদের মধ্যে বৃদ্ধি পেয়েছে (যেকোনো AST এবং মোট বিলিরুবিনের চেয়ে বেশি ১.৫ গুণ ULN এবং ৩ গুণ ULN এর কম বা সমান) বা গুরুতর (যে কোনো AST এবং মোট বিলিরুবিন ৩ বারের বেশি ULN) হেপাটিক বৈকল্য। মাঝারি বা গুরুতর হেপাটিক বৈকল্যযুক্ত রোগীদের ক্ষেত্রে ক্রিজোটিনিবের ডোজ হ্রাস করুন। আগে থেকে বিদ্যমান হালকা হেপাটিক প্রতিবন্ধকতা (AST > ULN এবং মোট বিলিরুবিন ১ গুণ ULN বা যেকোনো AST এর কম বা সমান এবং মোট বিলিরুবিন ১ গুণ ULN এর বেশি কিন্তু বা এর চেয়ে কম ১.৫ গুণ ULN এর সমান)।

রেনাল বৈকল্য

ক্রিজোটিনিবের বর্ধিত এক্সপোজার পূর্ব-বিদ্যমান গুরুতর রেনাল বৈকল্য CL রোগীদের মধ্যে ঘটেছে ৩০ এর কম মিঃমিঃ/মিনিট পরিবর্তিত Cockcroft-Gault সমীকরণ ব্যবহার করে গণনা করা হয়) ডায়ালাইসিসের প্রয়োজন হয় না, তাই ডোজ কমিয়ে দিন এর মধ্যে ক্রিজোটিনিব। হালকা থেকে মাঝারি রেনাল বৈকল্য (৩০ থেকে ৮৯ মিলিঃ/মিনিট)।

ড্রাগ ইন্টারঅ্যাকশন:

ক্রিজোটিনিবের উপর অন্যান্য ওষুধের প্রভাব

শক্তিশালী বা মাঝারি CYP3A ইনহিবিটার

শক্তিশালী CYP3A ইনহিবিটারের সাথে ক্রিজোটিনিবের একযোগে ব্যবহার ক্রিজোটিনিব প্লাজমা ঘনত্ব বাড়িয়ে, যা ক্রিজোটিনিবের বিরূপ প্রতিক্রিয়ার ঝুঁকি বাড়াতে পারে। শক্তিশালী CYP3A ইনহিবিটারগুলির সহযোগে ব্যবহার এড়িয়ে চলুন। যদি শক্তিশালী CYP3A ইনহিবিটরগুলির একযোগে ব্যবহার অনিবার্য, ক্রিজোটিনিবের ডোজ কমিয়ে দিন। জাম্বুরা বা এড়িয়ে চলুন আঙ্গুরের রস যা ক্রিজোটিনিবের প্লাজমা ঘনত্বও বাড়াতে পারে। এর সহগামী ব্যবহারের সাথে সতর্কতা অবলম্বন করুন।

শক্তিশালী CYP3A ইনহিবিটার।

শক্তিশালী CYP3A Inducers

শক্তিশালী CYP3A প্রবর্তকগুলির সাথে ক্রিজোটিনিবের একযোগে ব্যবহার ক্রিজোটিনিবের প্লাজমা ঘনত্ব হ্রাস করে, ক্রিজোটিনিব এর কার্যকারিতা হ্রাস করতে পারে। শক্তিশালী CYP3A inducers এর একযোগে ব্যবহার এড়িয়ে চলুন।

অন্যান্য ওষুধের উপর ক্রিজোটিনিবের প্রভাব

CYP3A **সাবস্ট্রেটস**

ক্রিজোটিনিবের একযোগে ব্যবহার CYP3A সাবস্ট্রেটের প্লাজমা ঘনত্ব বাড়ায় যা ঝুঁকি বাড়াতে পারে এই সাবস্ট্রেটের বিরূপ প্রতিক্রিয়ার। নূন্যতম যেখানে CYP3A সাবস্ট্রেটের সাথে ক্রিজোটিনিব এর সহযোগ ব্যবহার এড়িয়ে চলুন ঘনত্ব পরিবর্তন গুরুতর প্রতিকূল প্রতিক্রিয়া হতে পারে যদি ক্রিজোটিনিবের সহযোগে ব্যবহার অনিবার্য হয়, তবে অনুমোদিত পণ্য লেবেলিং অনুযায়ী CYP3A সাবস্ট্রেট ডোজ হ্রাস করুন।

ওষুধ যা QT ব্যবধানকে দীর্ঘায়িত করে

ক্রিজোটিনিব QT/QTc ব্যবধান দীর্ঘায়িত করতে পারে। QT দীর্ঘায়িত করে এমন ওষুধের সাথে ক্রিজোটিনিব এর একযোগে ব্যবহার এড়িয়ে চলুন

ব্র্যাডিকার্ডিয়া সৃষ্টিকারী ওষুধ

ক্রিজোটিনিব ব্র্যাডিকার্ডিয়া তৈরি করতে পারে। ব্র্যাডিকার্ডিয়া সৃষ্টিকারী ওষুধের সাথে ক্রিজোটিনিবের সহযোগ ব্যবহার এড়িয়ে চলুন।

অতিরিক্ত মাত্রায় ব্যবহার:

ক্রিজোটিনিব ওভারডোজের কোনও পরিচিত ঘটনা নেই। ক্রিজোটিনিব এর কোনো প্রতিষেধক নেই।

ফার্মাসিউটিক্যাল তথ্য:

সংরক্ষন

৩০° সে. এর নিচে স্টোর করুন এবং শুষ্ক স্থান, আলো এবং আর্দ্রতা থেকে দূরে। শিশুদের নাগালের বাইরে রাখুন।

উপস্থাপনা ও মোড়ক

অ্যালক্রিজ ক্যাপসুল: প্রতিটি বাণিজ্যিক বাক্সে আলু-আলু ব্লিস্টার প্যাকে ২৮টি ক্যাপসুল থাকে।

বীকন ফার্মাসিউটিক্যালস লিমিটেড

ভালুকা, ময়মনসিংহ, বাংলাদেশ