

COMPOSITION

Gilternib tablet: Each film coated tablet contains Gilteritinib Fumarate INN equivalent to Gilteritinib 40 mg.

PHARMACOLOGY

Gilteritinib is a small molecule that inhibits multiple receptor tyrosine kinases, including FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3). Gilteritinib demonstrated the ability to inhibit FLT3 receptor signaling and proliferation in cells exogenously expressing FLT3 including FLT3-ITD, tyrosine kinase domain mutations (TKD) FLT3-D835Y and FLT3-ITD-D835Y, and it induced apoptosis in leukemic cells expressing FLT3-ITD.

Pharmacokinetic

The following pharmacokinetic parameters were observed following administration of Gilteritinib 120 mg once daily, unless otherwise specified. Gilteritinib exposure (C_{max} and AUC₂₄) increases proportionally with once daily doses ranging from 20 mg to 450 mg (0.17 to 3.75 times the recommended dosage) in patients with relapsed or refractory AML. Gilteritinib is primarily metabolized via CYP3A4 in vitro. At steady state, the primary metabolites in humans include M17 (formed via N-dealkylation and oxidation), M16 and M10 (both formed via N-dealkylation). None of these 3 metabolites exceeded 10% of overall parent exposure.

INDICATIONS AND USAGE

Gilteritinib is indicated for the treatment of adult patients who have relapsed or refractory acute myeloid leukemia (AML) with a FMS-like tyrosine kinase 3 (FLT3) mutation as detected by an FDA-approved test.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

The recommended starting dose of Gilteritinib is 120 mg orally once daily with or without food. Response may be delayed. In the absence of disease progression or unacceptable toxicity, treatment for a minimum of 6 months is recommended to allow time for a clinical response. Do not break or crush Gilteritinib tablets. Administer Gilteritinib tablets orally about the same time each day. If a dose of Gilteritinib is missed or not taken at the usual time, administer the dose as soon as possible on the same day, and at least 12 hours prior to the next scheduled dose. Return to the normal schedule the following day. Do not administer 2 doses within 12 hours.

CONTRAINDICATIONS

None.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

Differentiation Syndrome

Patients treated with Gilteritinib in the clinical trials, 3% experienced differentiation syndrome. Differentiation syndrome is associated with rapid proliferation and differentiation of myeloid cells and may be life-threatening

or fatal if not treated. Symptoms of differentiation syndrome in patients treated with Gilteritinib included fever, dyspnea, pleural effusion, pericardial effusion, pulmonary edema, hypotension, rapid weight gain, peripheral edema, rash, and renal dysfunction. Some cases had concomitant acute febrile neutrophilic dermatosis.

Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome

Patients treated with Gilteritinib in the clinical trials, 1% experienced posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) with symptoms including seizure and altered mental status.

Prolonged QT Interval

Gilteritinib has been associated with prolonged cardiac ventricular repolarization (QT interval). Of the 317 patients with a post-baseline QTc measurement on treatment with Gilteritinib in the clinical trial, 1% were found to have a QTc interval greater than 500 msec and 7% of patients had an increase from baseline QTc greater than 60 msec.

SIDE EFFECTS

- Fever
- Dizziness or lightheadedness
- Cough
- Rapid weight gain
- Trouble breathing
- Swelling of your arms or legs
- Rash
- Decreased urination

Drug Interaction

Combined P-gp and Strong CYP3A Inducers Concomitant use of Gilteritinib with a combined P-gp and strong CYP3A inducer decreases Gilteritinib exposure which may decrease Gilteritinib efficacy. Avoid concomitant use of Gilteritinib with combined P-gp and strong CYP3A inducers.

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

There are no available data on Gilteritinib use in pregnant women to inform a drug-associated risk of adverse developmental outcomes.

There are no data on the presence of Gilteritinib and/or its metabolites in human milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production.

PHARMACEUTICAL INFORMATION

Storage

Store at or below 30°C, in a cool and dry place. Keep away from light. Keep out of the reach of children.

HOW SUPPLIED

GILTERNIB tablet: Each HDPE container contains 30 film coated tablets, a silica gel desiccant and polyester coil with a child-resistant closure.

উপাদান

জিল্টারনিব ট্যাবলেট ৪ প্রতিটি ফিল্ম কোটেড ট্যাবলেটে আছে জিল্টারিটনিব ফিউমারেট আইএনএন যা জিল্টারিটনিব ৪০ মি.গ্রা. এর সমতুল্য।

ফার্মাকোলজি

জিল্টারিটনিব হল একটি ছোট অণু যা এফএমএস-এর মতো টাইরোসিন কাইনেস ও সহ একাধিক রিসেপ্টর টাইরোসিন কাইনেসকে বাধা দেয়। জিল্টারিটনিব এফএলটি ও রিসেপ্টর সিগন্যালিংকে এবং কোষের বিস্তারে বাধা দেয়। জিল্টারিটনিব এফএলটি-৩ আইটিডি প্রকাশকারী লিউকেমিক কোষগুলিতে অ্যাপোপটোসিস প্ররোচিত করে।

ফার্মাকোকাইনেটিক্স

অন্যান্য অবস্থা অপরিবর্তিত থাকলে দিনে একবার জিল্টারিটনিব ১২০ মি. গ্রা. গ্রহণের পর নিম্নলিখিত ফার্মাকোকিনেটিক্স পরামিতিগুলি পরিলক্ষিত হয়। রিল্যাপসড বা রিফ্র্যাক্টরি এমএল রোগীদের ক্ষেত্রে ২০ মি.গ্রা. থেকে ৪৫০ মি.গ্রা. (প্রস্তাবিত ডোজ থেকে ০.১৭ থেকে ৩.৭৫ গুণ) পর্যন্ত দৈনিক একবার ডোজ দিয়ে জিল্টারিটনিব এক্সপোজার আনুপাতিকভাবে বৃদ্ধি পায়। জিল্টারিটনিব প্রাথমিকভাবে সিওইইপি৩এ৪ (ইন ভিট্রো) মাধ্যমে বিপাক হয়। অন্যান্য অবস্থা অপরিবর্তিত থাকলে, প্রাথমিক বিপাকীয় পদার্থের মধ্যে রয়েছে এম১৭ (এন-ডিঅ্যালকলেনসন ও অক্সিডেসন এর মাধ্যমে গঠিত), এম১৬ এবং এম১০ (উভয়টি এন-ডি অ্যালকাইলেনসন এর মাধ্যমে গঠিত)। এই ৩টি বিপাকের কোনটিই সামগ্রিক বিপাকের ১০% অতিক্রম করেনি।

নির্দেশনা ও ব্যবহার

জিল্টারিটনিব প্রাথমিক রোগীদের চিকিৎসার জন্য নির্দেশিত হয় যাদের এফডিএ-অনুমোদিত পরীক্ষার দ্বারা সনাক্তকৃত এফএমএস-সদৃশ টাইরোসিন কাইলেজ ও (এফএলটি৩) মিউটেশনের সাথে রিল্যাপস বা তীব্র মায়েলোয়েড লিউকেমিয়া (এমএল) রয়েছে।

মাত্রা ও সেবনবিধি

জিল্টারিটনিব এর প্রস্তাবিত গুরুত্ব ডোজ হল ১২০ মি.গ্রা. (সেব্য) প্রতিদিন একবার খাবারের সাথে বা খাবার ছাড়া। রোগের অগ্রগতি বা বিরূপ প্রতিক্রিয়া অনুপস্থিতিতে, ক্লিনিকাল প্রতিক্রিয়ার জন্য ন্যূনতম ৬ মাস চিকিৎসার পরামর্শ দেওয়া হয়। জিল্টারিটনিব ট্যাবলেটগুলি ভেঙ্গে বা গুড়ো করে সেবন করবেন না। প্রতিদিন প্রায় একই সময়ে জিল্টারিটনিব ট্যাবলেট গুলো সেবন করুন। যদি জিল্টারিটনিব এর একটি ডোজ গ্রহণ করা না হয় বা স্বাভাবিক সময়ে নেওয়া না হয়, তবে একই দিনে যত তাড়াতাড়ি সম্ভব ডোজটি সেবন করুন (পরবর্তী নির্ধারিত ডোজের কমপক্ষে ১২ ঘন্টা আগে)। পরের দিন স্বাভাবিক সময়সূচীতে অনুযায়ী জিল্টারিটনিব সেবন করুন। ১২ ঘন্টার মধ্যে ২ ডোজ সেবন করবেন না।

প্রতিনির্দেশনা

নেই।

সতর্কতা এবং সাবধানতা

ডিফারেন্সিয়াল সিনড্রোম

ক্লিনিকাল ট্রায়ালগুলিতে জিল্টারিটনিব দিয়ে চিকিৎসা করা রোগীদের ৩% ডিফারেন্সিয়াল সিনড্রোম প্রকাশ করেছেন। ডিফারেন্সিয়াল সিনড্রোম দ্রুত বিস্তার করা মাইলয়েড কোষের সাথে যুক্ত, দ্রুত চিকিৎসা না করা হলে মৃত্যু ঝুঁকি হতে পারে। জিল্টারিটনিব এর সাথে চিকিৎসা করা রোগীদের মধ্যে

ডিফারেন্সিয়াল সিনড্রোমের লক্ষণগুলির মধ্যে রয়েছে জ্বর, ডিসপনিয়া, পুরাল ইফিউশন, পেরিকার্ডিয়াল ইফিউশন, পালমোনারি এডিমা, হাইপোটেনশন, দ্রুত ওজন বৃদ্ধি, পেরিফেরাল এডিমা, ফুসকুড়ি এবং রেনাল ডিসফাংশন। কিছু ক্ষেত্রে তীব্র জ্বর (নিউট্রোফিলিক ডার্মাটোসিস) হতে পারে।

পোস্টেরিয়ার রিভার্সিবল এনসেফালোপ্যাথি সিনড্রোম

ক্লিনিকাল ট্রায়ালগুলিতে জিল্টারিটনিব দিয়ে চিকিৎসা করা রোগীদের, খিচুনি এবং পরিবর্তিত মানসিক অবস্থার লক্ষণসহ ১% রোগী পোস্টেরিয়ার রিভার্সিবল এনসেফালোপ্যাথি সিনড্রোম প্রকাশ করেছেন।

দীর্ঘায়িত কিউটি ব্যবধান

জিল্টারিটনিব দীর্ঘায়িত কার্ডিয়াক ভেন্ট্রিকুলার রিপোলারাইজেশন (কিউটি ব্যবধান) এর সাথে যুক্ত। ক্লিনিকাল ট্রায়ালে জিল্টারিটনিব এর সাথে চিকিৎসার জন্য পোস্ট-বেসলাইন কিউটিসি পরিমাপের ৩১৭ জন রোগীর মধ্যে, ১% রোগীর কিউটিসি ব্যবধান ৫০০ মিলিসেকেন্ড এর বেশি এবং ৭% রোগীর বেসলাইন কিউটিসি থেকে ৬০ মিলিসেকেন্ড এর বেশি বৃদ্ধি পেয়েছে।

পার্শ্ব প্রতিক্রিয়া

- জ্বর
- মাথা ঘোরা বা হালকা মাথাব্যথা
- কাশি
- দ্রুত ওজন বৃদ্ধি
- স্বাসকষ্ট
- বাহু বা পা ফুলে যাওয়া
- ফুসকুড়ি
- মূত্র কমে যাওয়া

অন্যান্য ঔষধের সাথে প্রতিক্রিয়া

সম্মিলিত পি-জিপি এবং শক্তিশালী সিওইইপি৩এ ইনভিউসার সাথে জিল্টারিটনিব একযোগে ব্যবহার জিল্টারিটনিব এর এক্সপোজার হ্রাস করে যা জিল্টারিটনিব এর কার্যকারিতা হ্রাস করতে পারে। সম্মিলিত পি-জিপি এবং শক্তিশালী সিওইইপি৩এ ইনভিউসার সাথে জিল্টারিটনিব এর ব্যবহার এড়িয়ে চলুন।

বিশেষ জনগোষ্ঠীর উপর প্রভাব

প্রোগন্যাসি ক্যাটাগরি ডি। জিল্টারিটনিব গর্ভবতী নারী গ্রহণ করলে ভ্রূণের ক্ষতি হতে পারে।

জিল্টারিটনিব মাতৃদুগ্ধের সাথে নির্গত হয় কিনা এমন কোন তথ্য পাওয়া যায় না। এ ধরনের রোগীদের জিল্টারিটনিব গ্রহণের সময় মাতৃদুগ্ধ প্রদান থেকে বিরত থাকতে বলা হয়।

সংরক্ষণ

আলো থেকে দূরে ৩০° সে. এর নিচে সংরক্ষণ করুন। শিশুদের নাগালের বাইরে রাখুন।

সরবরাহ

জিল্টারনিব ট্যাবলেট ৪ প্রতিটি এইচডিপিই কন্টেইনারে আছে ৩০ টি ট্যাবলেট, যার প্রতিটিতে রয়েছে জিল্টারিটনিব ৪০ মি.গ্রা.।