

Larocent™

Larotrectinib Capsule

Presentation

Larocent™ 25: Each capsule contains Larotrectinib sulfate INN equivalent to Larotrectinib 25 mg
Larocent™ 100: Each capsule contains Larotrectinib sulfate INN equivalent to Larotrectinib 100 mg

Description

Larotrectinib is an inhibitor of the tropomyosin receptor kinases (TRK), TRKA, TRKB, and TRKC. In a broad panel of purified enzyme assays, larotrectinib inhibited TRKA, TRKB, and TRKC with IC50 values between 5-11 nM. One other kinase TNK2 was inhibited at approximately 100-fold higher concentration. TRKA, B, and C are encoded by the genes NTRK1, NTRK2, and NTRK3. Chromosomal rearrangements involving in-frame fusions of these genes with various partners can result in constitutively-activated chimeric TRK fusion proteins that can act as an oncogenic driver, promoting cell proliferation and survival in tumor cell lines.

In in vitro and in vivo tumor models, larotrectinib demonstrated anti-tumor activity in cells with constitutive activation of TRK proteins resulting from gene fusions, deletion of a protein regulatory domain, or in cells with TRK protein overexpression. Larotrectinib had minimal activity in cell lines with point mutations in the TRKA kinase domain, including the clinically identified acquired resistance mutation, G595R. Point mutations in the TRKC kinase domain with clinically identified acquired resistance to larotrectinib include G623R, G696A, and F617L.

Indications and Uses

Larotrectinib is a kinase inhibitor indicated for the treatment of adult and pediatric patients with solid tumors that:

- have a neurotrophic receptor tyrosine kinase (NTRK) gene fusion without a known acquired resistance mutation,
- are metastatic or where surgical resection is likely to result in severe morbidity, and
- have no satisfactory alternative treatments or that have progressed following treatment.

This indication is approved under accelerated approval based on overall response rate and duration of response. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials.

Dosage and Administrations

- Select patients for treatment with Larotrectinib based on the presence of a NTRK gene fusion
- Recommended Dosage in Adult and Pediatric Patients with Body Surface Area of at Least 1.0 Meter-Squared: 100 mg orally twice daily
- Recommended Dosage in Pediatric Patients with Body Surface Area of Less Than 1.0 Meter-Squared: 100 mg/m² orally twice daily

Side Effects

The most common adverse reactions (≥ 20%) with Larotrectinib were fatigue, nausea, dizziness, vomiting, increased AST, cough, increased ALT, constipation, and diarrhea.

Warning & Precautions

- Neurotoxicity: Patients and caretakers should be advised about the risk of neurologic adverse reactions. Patients should be advised not to drive or operate hazardous machinery if experiencing neurotoxicity. Larotrectinib should be withheld and modify dosage, or permanently discontinue based on severity.
- Hepatotoxicity: Liver tests including ALT and AST should be monitored every 2 weeks during the first month of treatment, then monthly thereafter and as clinically indicated. Larotrectinib should be withheld and modify dosage, or permanently discontinue based on severity.
- Embryo-Fetal Toxicity: Can cause fetal harm. Females with reproductive potential should be advised about the potential risk to the fetus and to use effective contraception.

Contraindications

None

Use in specific population

Pregnancy & Lactation: Larotrectinib can cause embryo-fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data on Larotrectinib use in pregnant women. There are no data on the presence of larotrectinib or its metabolites in human milk and no data on its effects on the breastfed child or on milk production.

Pediatric Use: The pharmacokinetics of Larotrectinib in the pediatric population were similar to those seen in adults.

Geriatric Use: Clinical studies of Larotrectinib did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects.

Hepatic Impairment: No dose adjustment is recommended for patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh A). Larotrectinib clearance was reduced in subjects with moderate (Child-Pugh B) to severe (Child-Pugh C) hepatic impairment. Reduce Larotrectinib dose as recommended.

Renal Impairment: No dose adjustment is recommended for patients with renal impairment of any severity.

Drug Interaction

- Strong CYP3A4 Inhibitors: Coadministration of strong CYP3A4 inhibitors with Larotrectinib should be avoided. If coadministration cannot be avoided, reduce the Larotrectinib dose.
- Strong CYP3A4 Inducers: Coadministration of strong CYP3A4 inducers with Larotrectinib should be avoided. If coadministration cannot be avoided, increase the Larotrectinib dose.
- Sensitive CYP3A4 Substrates: Coadministration of sensitive CYP3A4 substrates with Larotrectinib should be avoided.

Storage

Do not store above 30 °C. Keep away from light and out of the reach of children.

Commercial Pack

Larocent™ 25: Each box contains 2 blister strips of 6 capsules.
Larocent™ 100: Each box contains 2 blister strips of 6 capsules.

Manufactured by
Incepto Incepta Pharmaceuticals Ltd
Savar, Dhaka, Bangladesh
™ Trademark



1943



1943

ল্যারোসেন্ট™

ল্যারোট্রেকটিনিব ক্যাপসুল

উপস্থাপন

ল্যারোসেন্ট™ ২৫: প্রতিটি ক্যাপসুলে রয়েছে ল্যারোট্রেকটিনিব সালফেট আইএনএন যা ল্যারোট্রেকটিনিব ২৫ মি.গ্রা. এর সমতুল্য।

ল্যারোসেন্ট™ ১০০: প্রতিটি ক্যাপসুলে রয়েছে ল্যারোট্রেকটিনিব সালফেট আইএনএন যা ল্যারোট্রেকটিনিব ১০০ মি.গ্রা. এর সমতুল্য।

বর্ণনা

ল্যারোট্রেকটিনিব ট্রিপোমোসিন রিসেপ্টর কাইনেজ (টিআরকে), টিআরকে-এ, টিআরকে-বি, এবং টিআরকে-সি-র প্রতিরোধক। পরিশোধিত এনজাইম অ্যাসেসের একটি বিবৃত প্যানেলে ল্যারোট্রেকটিনিব টিআরকে-এ, টিআরকে-বি, এবং টিআরকে-সি-কে ৫-১১ nM মধ্যে IC-৫০ মান সহ বাধা দেয়। অন্য কাইনেজ টিএনকে-২ প্রায় ১০০-গুণ উচ্চতর ঘনত্বে বাধা দিয়ে ছিল। টিআরকে-এ, বি এবং সি এনটিআরকে ১, এনটিআরকে ২, এবং এনটিআরকে ৩ জিন দ্বারা এনকোডেড রয়েছে। বিভিন্ন অংশীদারদের সাথে এই জিনগুলির ইন-ট্রেন্স ফিউশনগুলির সাথে জড়িত ড্রাগমোসোমাল পুনঃস্থাপনগুলির ফলে গঠনগতভাবে সক্রিয় করা কাইমেরিক টিআরকে ফিউশন প্রোটিন হতে পারে বা অনকোজেনিক ড্রাইভার হিসাবে কাজ করতে পারে, কোমের প্রসারণ এবং টিউমার সেল লাইনে বেঁচে থাকার প্রচার করতে পারে। ভিক্ট্রো এবং ভিক্সে টিউমার মডেলগুলিতে, ল্যারোট্রেকটিনিব টিআরকে প্রোটিনের গঠনমূলক সক্রিয়কার, জিন ফিউশন, প্রোটিন নিয়ন্ত্রক ডোমেন মুখে ফেলা বা টিআরকে প্রোটিন ওভার এক্সপ্রেশন সহ কোমের অ্যান্টি-টিউমার কার্যকলাপ অর্দন করে। ল্যারোট্রেকটিনিব টিআরকে-এ কাইনেজ ডোমেনে পয়েন্ট মিউটেশন সহ সেল লাইনগুলিতে ন্যূনতম ক্রিয়াকলাপ ছিল, ক্লিনিকালি চিহ্নিত অর্জিত প্রতিরোধের মিউটেশন, জি ৫৯৫আর সহ। ল্যারোট্রেকটিনিবের কাছে চিকিৎসায়ুক্তরূপে অর্জিত প্রতিরোধের সাথে টিআরকে-সি কাইনেজ ডোমেনে পয়েন্ট মিউটেশনগুলির মধ্যে জি৬২৩আর, জি৬৯৬এ, এবং এফ৬১৭এল অন্তর্ভুক্ত রয়েছে।

নির্দেশনা

ল্যারোট্রেকটিনিব একটি দৃঢ় কাইনেজ ইনহিবিটর যা গ্রান্ডবয়স্ক এবং পেডিয়াট্রিক টিউমারযুক্ত রোগীদের চিকিৎসার জন্য নির্দেশিত।

- নিউরোটক্সিক রিসেপ্টর টাইরোসিন কাইনেজ (এনটিআরকে) জিন ফিউশন যাদের পরিচিত বাঁধা প্রদানকারি মিউটেশন রয়েছে,
 - মেটাষ্ট্যাটিক বা যেখানে অস্ত্রোপচারের সাথে সম্পর্কিত রোগের ফলে মৃত্যু ঝুঁকি দেখা দেয় এবং
 - যাদের সন্তোষ জনক বিকল্প চিকিৎসা নেই বা চিকিৎসা কালানিলি রোগের অগ্রগতি হয়েছে।
- সাময়িক প্রতিক্রিয়া হার এবং প্রতিক্রিয়া সময়কালের উপর ভিত্তি করে এই নির্দেশনা ত্বরিত অনুমোদিত হয়েছে। এই নির্দেশনা ক্রমাগত অনুমোদনের বিষয়টি নিশ্চিতকরণের পরীক্ষায় ক্লিনিকাল বেনিফিটের যাচাইকরণ এবং বিবরণের উপর নির্ভরযোগ্য।

সেবনমাত্রা ও বিধি

- NTRK জিন এর উপস্থিতির ভিত্তিতে ল্যারোট্রেকটিনিব দ্বারা চিকিৎসার জন্য রোগীদের নির্বাচন করতে হবে।
- সর্বনিম্ন ১.০ মিটার-বর্গক্ষেত্রে বডি সারফেস এরিয়া এবং গ্রান্ড বয়স্ক ও শিশু রোগীদের জন্য প্রস্তাবিত ডোজ: প্রতিদিন দুবার ১০০ মি.গ্রা. মুখ দিয়ে
- ১.০ মিটার-বর্গক্ষেত্রে কম বডি সারফেস এরিয়া সহ পেডিয়াট্রিক রোগীদের সুপারিশকৃত ডোজ: দৈনিক দুইবার ১০০ মিলিগ্রাম / মি.১ মুখ দিয়ে।

পার্শ্ব-প্রতিক্রিয়া

ল্যারোট্রেকটিনিবের সাথে সবচেয়ে সাধারণ প্রতিক্রিয়া প্রতিক্রিয়া (≥ ২০%) হলো ত্রাস্তি, বমি বমি ভাব, মাথা ঘোরা, AST বৃদ্ধি, কাশি, ALT বৃদ্ধি, কোষ্ঠকাঠিল এবং ডাররিয়া।

সতর্কতা

- নিউরোটক্সিসিটি: রোগীদের এবং তত্ত্বাবধায়কদের নিউরোলজিক প্রতিকূল প্রতিক্রিয়া ঝুঁকি সম্পর্কে পরামর্শ দিতে হবে। নিউরোটক্সিসিটির অভিজ্ঞতা থাকলে রোগীদের গাড়ি চালনা বা বিপজ্জনক যন্ত্রপাতি চালনা না করতে পরামর্শ দিন। ভোজ্যটি প্যামাডে এবং সংশোধন করতে হবে, বা তীব্রতার উপর ভিত্তি করে স্থায়ীভাবে ল্যারোট্রেকটিনিব বন্ধ করতে হবে।
- হেপাটোটক্সিসিটি: চিকিৎসার প্রথম মাসে প্রতি ২ সপ্তাহে ALT এবং AST সহ লিভারের পরীক্ষাগুলি পর্যবেক্ষণ করতে হবে, তারপরে মাসিক এবং ক্লিনিক্যালি পর্যবেক্ষণ নির্দেশিত। ভোজ্যটি থামাতে এবং সংশোধন করতে হবে, বা তীব্রতার উপর ভিত্তি করে স্থায়ীভাবে ল্যারোট্রেকটিনিব বন্ধ করতে হবে।
- জন্মের বিঘ্নতা: জন্মের ক্ষতি হতে পারে। গর্ভস্থ জন্মের সন্ধ্যা বুকের প্রজননক্ষম সন্ধ্যা সহ মহিলাদের পরামর্শ দিন এবং কার্যকর গর্ভনিরোধক ব্যবহার করতে পারেন।

প্রতিনির্দেশনা

নেই

বিশেষ জনগোষ্ঠীর ক্ষেত্রে ব্যবহার

গর্ভাবস্থায় এবং স্তন্যদানকালে: ল্যারোট্রেকটিনিব গর্ভবতী মহিলার জন্মের ক্ষতি করতে পারে। গর্ভবতী মহিলাদের মধ্যে ল্যারোট্রেকটিনিব ব্যবহারের কোনও পর্যাপ্ত তথ্য নেই। স্তন্যদানে ল্যারোট্রেকটিনিব বা এর বিপাকজটিল উপস্থিতি কোনও তথ্য নেই এবং বুকের দুধ খাওয়ানো বাজার উপর বা দুধের উৎপাদনে এর প্রভাব সম্পর্কে কোনও তথ্য নেই।
শিশুদের ক্ষেত্রে: পেডিয়াট্রিক রোগীদের ল্যারোট্রেকটিনিব এর ফার্মাকোকিনেটিক্স গ্রান্ডবয়স্কদের সাথে পার্থক্য পাওয়া যায়নি।
বয়স্কদের ক্ষেত্রে: ল্যারোট্রেকটিনিব এর ক্লিনিকাল সঠিকভাবে অল্প বয়সী রোগীদের আশাধাতাবে সড়া প্রদান করে কিনা তা নির্ধারণের জন্য ৬৫ বা তার বেশি বয়সের পর্যাপ্ত পরিমাণের রোগী অন্তর্ভুক্ত করা হয়নি।
বৃদ্ধের অকার্যকারিতার ক্ষেত্রে: বৃদ্ধের অকার্যকারিতার ক্ষেত্রে মাত্রা সমন্বয়ের প্রয়োজন নেই।
যুঁক্তের অকার্যকারিতা ক্ষেত্রে: মৃদু যুঁক্তের অকার্যকারিতার ক্ষেত্রে মাত্রা সমন্বয়ের প্রয়োজন নেই। মাঝারি থেকে তীব্র যুঁক্তের অকার্যকারিতা ক্ষেত্রে ডোজ সমন্বয় করতে হবে।

দ্রাণ ইন্টারাকশন

- শক্তিশালী CYP3A4 ইনহিবিটর: ল্যারোট্রেকটিনিব একই সাথে শক্তিশালী CYP3A4 ইনহিবিটরদের সাথে সেবন এড়িয়ে চলতে হবে। যদি এড়ানো না যায়, ল্যারোট্রেকটিনিব ডোজ হ্রাস করতে হবে।
- শক্তিশালী CYP3A4 ইনডুসার: ল্যারোট্রেকটিনিব একই সাথে শক্তিশালী CYP3A4 ইনডুসারদের সাথে সেবন এড়িয়ে চলতে হবে। যদি এড়ানো না যায়, ল্যারোট্রেকটিনিব ডোজ বৃদ্ধি করতে হবে।
- সংবেদনশীল CYP3A4 সাবস্ট্রেটস: ল্যারোট্রেকটিনিব সংবেদনশীল CYP3A4 সাবস্ট্রেটসের সংযোজনকে সাথে সেবন এড়িয়ে চলতে হবে।

সংরক্ষণ

৩০ °সে. এর উপর সংরক্ষণ করা থেকে বিরত থাকুন। আলো থেকে দূরে এবং শিশুদের নাগালের বাইরে রাখুন।

বাণিজ্যিক মোড়ক

ল্যারোসেন্ট™ ২৫: প্রতিটি বাক্সে রয়েছে ৬টি ক্যাপসুলের ২টি ক্লিস্টার স্ট্রিপ।
ল্যারোসেন্ট™ ১০০: প্রতিটি বাক্সে রয়েছে ৬টি ক্যাপসুলের ২টি ক্লিস্টার স্ট্রিপ।

গ্ৰহণকারক
Incepto ইনসেপ্টা ফার্মাসিউটিক্যালস্ লিঃ
সাহার, ঢাকা, বাংলাদেশ
™ ট্রেডমার্ক

V.N. 01
LR4