



উপাদানঃ
এনাটিনিব™ ৪ মিগ্রা ক্যাপসুলঃ প্রতিটি ক্যাপসুলে আছে লেনভাটিনিব মিসাইলেট আইএনএন যা ৪ মিগ্রা লেনভাটিনিব এর সমতুল্য ।
এনাটিনিব™ ১০ মিগ্রা ক্যাপসুলঃ প্রতিটি ক্যাপসুলে আছে লেনভাটিনিব মিসাইলেট আইএনএন যা ১০ মিগ্রা লেনভাটিনিব এর সমতুল্য ।

ফার্মাকোলজিঃ
লেনভাটিনিব একটি রিসেপ্টর টাইরোসিন কাইনেজ ইনহিবিটর যা ভাসকুলার এন্ডোথেলিয়াল গ্রোথ ফ্যাক্টর (VEGF) রিসেপ্টরস VEGFR 1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) এবং VEGFR3 (FLT4) এর কাইনেজ এক্টিভিটিস কে ইনহিবিট করে। এছাড়া লেনভাটিনিব অন্যান্য RTKs যেমন ফাইব্রোব্লাস্ট গ্রোথ ফ্যাক্টর (FGF) রিসেপ্টরস FGFR1, 2, 3 & 4, গ্লোটিলেট ডিগ্রাইডড গ্রোথ ফ্যাক্টর রিসেপ্টর আলফা (PDGFRα), KIT ও RET কেও বাধা দেয় যারা তাদের স্বাভাবিক সেলুলার ফাংশন এর পাশাপাশি প্যাথোজেনিক এনজিওজেনেসিস, টিউমার বৃদ্ধি এবং ক্যান্সারের অগ্রগতির সাথে সংশ্লিষ্ট ।

নির্দেশনাঃ
এনাটিনিব একটি কাইনেজ ইনহিবিটর যা নিম্নবর্ণিত রোগে নির্দেশিতঃ

- হেপাটোসেলুলার কার্সিনোমা (HCC)ঃ অস্ত্রোপচার করা যায় না এমন হেপাটোসেলুলার কার্সিনোমা রোগীদের ক্ষেত্রে প্রথম লাইন থেরাপি হিসেবে নির্দেশিত ।
- ডিম্বারেসিয়েটেড থাইরয়েড ক্যান্সার (DTC)ঃ স্থানীয়ভাবে পুনরাবৃত্ত বা মেটাষ্ট্যাটিক, প্রগতিশীল, তেজস্ক্রিয় আয়োডিন-অবাদ্য রোগীর চিকিৎসার জন্য নির্দেশিত ।
- রেনাল সেল কার্সিনোমা (RCC)ঃ
- পেমব্রোলিজুমাবের সমন্বয় ব্যবহারে এডভান্সড রেনাল সেল কার্সিনোমা রোগীদের ক্ষেত্রে প্রথম লাইন থেরাপি হিসেবে নির্দেশিত ।
- একটি পূর্ববর্তী অ্যান্টি-এঞ্জিওজেনিক থেরাপি অনুসরণ করছে এমন এডভান্সড রেনাল সেল কার্সিনোমা রোগীদের জন্য এভিরলিমাস এর সঙ্গে সমন্বয় ব্যবহারে নির্দেশিত ।
- এডভান্সড এন্ডোমেট্রিয়াল কার্সিনোমাঃ পেমব্রোলিজুমাবের সমন্বয় ব্যবহারে, এডভান্সড এন্ডোমেট্রিয়াল কার্সিনোমা রোগীদের চিকিৎসার জন্য নির্দেশিত যা মাইক্রোস্যাটেলাইট ইনস্ট্যাবিলিটি-হাই (এম এসআই-এইচ) বা মিসম্যাচ রিপ্যায়ার ডেফিসিয়েন্সি (ডিএমএমআর) নয় এবং যাদের পূর্ববর্তী সিস্টেমিক থেরাপি অনুসরণ করার পরে রোগের অগ্রগতি আছে এবং যারা নিরাময়যোগ্য সার্জারি বা রেডিয়েশন এর জন্য প্রার্থী নয় ।

সেবনবিধি এবং মাত্রাঃ

- হেপাটোসেলুলার কার্সিনোমা: ১২ মিগ্রা দিনে একবার মুখে সেবনযোগ্য (প্রাণ্ডবয়স্ক ওজন ১৬০ কেজি) । ৮ মিগ্রা দিনে একবার (প্রাণ্ডবয়স্ক ওজন <৬০ কেজি) ।
- ডিম্বারেসিয়েটেড থাইরয়েড ক্যান্সার: ২৪ মিগ্রা দিনে একবার মুখে সেবনযোগ্য ।
- রেনাল সেল কার্সিনোমা:
- ২০ মিগ্রা লেনভাটিনিব দিনে একবার মুখে + সাথে ২০০ মিগ্রা পেমব্রোলিজুমাব ৩০ মিনিট সময় ধরে ইন্ট্রাভেনাস ইনফিউশন হিসেবে প্রতি ৩ সপ্তাহ পরপর গ্রহন করতে হবে ।
- ১৮ মিগ্রা লেনভাটিনিব + ৫ মিগ্রা এভেরোলিমাস দিনে একবার মুখে সেবনযোগ্য ।
- এডভান্সড এন্ডোমেট্রিয়াল কার্সিনোমা: ২০ মিগ্রা লেনভাটিনিব দিনে একবার মুখে + সাথে ২০০ মিগ্রা পেমব্রোলিজুমাব ৩০ মিনিট সময় ধরে ইন্ট্রাভেনাস ইনফিউশন হিসেবে প্রতি ৩ সপ্তাহ পরপর গ্রহন করতে হবে ।

সেবন নির্দেশাবলীঃ
লেনভাটিনিব ক্যাপসুলগুলো সম্পূর্ণ গিলে খাওয়া উচিত । বিকল্পভাবে ক্যাপসুলগুলো একটি ছোট গ্লাসে পানিতে দ্রবীভূত করে খাওয়া যেতে পারে । ১ টেবিল চামচ পানি বা আপেল জুস মেপে নিতে হবে এবং ক্যাপসুলগুলো এই তরলের মধ্যে দিতে হবে কিন্তু ভাসা বা গুড়া করা যাবে না । কমপক্ষে ১০ মিনিটের জন্য তরলের মধ্যে ক্যাপসুলগুলি ছেড়ে রেখে, তারপর অন্তত ৩ মিনিট ধরে নাড়াতে হবে । মিশ্রণটি পান করুন । পান করার পর গ্লাসে একই পরিমাণ পানি বা আপেল জুস যোগ করে অবশিষ্ট উপাদানগুলো মিশিয়ে বাকি দ্রবনটুকু গিলে খেয়ে ফেলতে হবে ।

টেবিল ১: পার্শ্বপ্রতিক্রিয়া জনিত লেনভাটিনিব এর মাত্রা সমন্বয়		
পার্শ্বপ্রতিক্রিয়া	প্রবলতা	লেনভাটিনিব এর মাত্রা সমন্বয়
উচ্চ রক্তচাপ	শ্রেড ৩	সর্বোত্তম অ্যান্টিহাইপারটেনসিভ থেরাপি ব্যবহার সঙ্গেও উচ্চ রক্তচাপ শ্রেড ৩ এর জন্য লেনভাটিনিব এর ব্যবহার সাময়িকভাবে বন্ধ রাখতে হবে । হাইপারটেনশন শ্রেড ২ এর কম বা সমান নিম্নিত্তি হলে ব্রাসকৃত মাত্রায় পুনরায় শুরু করতে হবে ।
	শ্রেড ৪	স্থায়ীভাবে বন্ধ করতে হবে ।
কার্ডিয়াক ডিসফাংশন	শ্রেড ৩	শ্রেড ০ থেকে ১ বা বেইজলাইনে উন্নতি না হওয়া পর্যন্ত সাময়িকভাবে বন্ধ রাখতে হবে । ব্রাসকৃত মাত্রায় পুনরায় শুরু করতে হবে অথবা বিরূপ প্রতিক্রিয়ার তীব্রতা এবং দৃঢ়তার উপর নির্ভর করে বন্ধ করতে হবে ।
	শ্রেড ৪	স্থায়ীভাবে বন্ধ করতে হবে ।
আর্টেরিয়াল প্রোথ্রোএম্বোলিক ইভেন্ট	যেকোনো শ্রেড	স্থায়ীভাবে বন্ধ করতে হবে ।
হেপাটোটিক্সিসিটি	শ্রেড ৩ অথবা ৪	শ্রেড ০ থেকে ১ বা বেইজলাইনে উন্নতি না হওয়া পর্যন্ত সাময়িকভাবে বন্ধ রাখতে হবে । ব্রাসকৃত মাত্রায় পুনরায় শুরু করতে হবে অথবা হেপাটোটিক্সিসিটি প্রতিক্রিয়ার তীব্রতা এবং দৃঢ়তার উপর নির্ভর করে বন্ধ করতে হবে । হেপাটিক ফেইলর এর ক্ষেত্রে স্থায়ীভাবে বন্ধ করতে হবে ।
রেনাল ফেইলর বা বিকলতা	শ্রেড ৩ অথবা ৪	শ্রেড ০ থেকে ১ বা বেইজলাইনে উন্নতি না হওয়া পর্যন্ত সাময়িকভাবে বন্ধ রাখতে হবে । ব্রাসকৃত মাত্রায় পুনরায় শুরু করতে হবে অথবা রেনাল ফেইলর প্রতিক্রিয়ার তীব্রতা এবং দৃঢ়তার উপর নির্ভর করে বন্ধ করতে হবে ।
থ্রোটিনইউরিয়া	≥ ২ গ্রাম/২৪ ঘন্টা	প্রতি ২৪ ঘন্টায় ২ গ্রাম এর নীচে উন্নতি না হওয়া পর্যন্ত সাময়িকভাবে বন্ধ রাখতে হবে । ব্রাসকৃত মাত্রায় পুনরায় শুরু করতে হবে । নেফ্রটিক সিনড্রোম এর ক্ষেত্রে স্থায়ীভাবে বন্ধ করতে হবে
গ্যাস্ট্রোইনটেস্টাইনাল পারফোরেশন	যেকোনো শ্রেড	স্থায়ীভাবে বন্ধ করতে হবে ।
ফিস্টুলা গঠন	শ্রেড ৩ অথবা ৪	স্থায়ীভাবে বন্ধ করতে হবে ।
দীর্ঘ QT সিড্রোম	৫০০ এমএসের বেশি বা বেইজলাইন থেকে ৬০ এমএসের বেশি বৃদ্ধি	৪০০ এমএস বা এর নীচে উন্নতি না হওয়া পর্যন্ত সাময়িকভাবে বন্ধ রাখতে হবে । ব্রাসকৃত মাত্রায় পুনরায় শুরু করতে হবে ।
রিভারসিবল পোটেরিওর নিউকোএনসেফালোপ্যাথি সিড্রোম	যেকোনো শ্রেড	সম্পূর্ণরূপে সমাধান না হওয়া পর্যন্ত সাময়িকভাবে বন্ধ রাখতে হবে । ব্রাসকৃত মাত্রায় পুনরায় শুরু করতে হবে ।
অন্যান্য পার্শ্বপ্রতিক্রিয়া	স্থায়ী বা অসহনীয় শ্রেড ২ বা ৩ পার্শ্বপ্রতিক্রিয়া বা শ্রেড ৪ পরীক্ষাগার অস্বাভাবিকতায়	শ্রেড ০ থেকে ১ বা বেইজলাইনে উন্নতি না হওয়া পর্যন্ত সাময়িকভাবে বন্ধ রাখতে হবে । ব্রাসকৃত মাত্রায় পুনরায় শুরু করতে হবে ।
	শ্রেড ৪	স্থায়ীভাবে বন্ধ করতে হবে ।

টেবিল ২ঃ পার্শ্বপ্রতিক্রিয়ার জন্য লেনভাটিনিব এর নির্দেশিত মাত্রা ব্রাসকরণ			
নির্দেশনা	প্রথম মাত্রা ব্রাস	দ্বিতীয় মাত্রা ব্রাস	তৃতীয় মাত্রা ব্রাস
ডিম্বারেসিয়েটেড থাইরয়েড ক্যান্সার	২০ মিগ্রা দিনে একবার	১৪ মিগ্রা দিনে একবার	১০ মিগ্রা দিনে একবার
রেনাল সেল কার্সিনোমা	১৪ মিগ্রা দিনে একবার	১০ মিগ্রা দিনে একবার	৮ মিগ্রা দিনে একবার
এন্ডোমেট্রিয়াল কার্সিনোমা	১৪ মিগ্রা দিনে একবার	১০ মিগ্রা দিনে একবার	৮ মিগ্রা দিনে একবার
হেপাটোসেলুলার কার্সিনোমা			
প্রাণ্ডবয়স্ক ওজন > ৬০ কেজি	৮ মিগ্রা দিনে একবার	৪ মিগ্রা দিনে একবার	৪ মিগ্রা একদিন পরপর
প্রাণ্ডবয়স্ক ওজন < ৬০ কেজি	৪ মিগ্রা দিনে একবার	৪ মিগ্রা একদিন পরপর	স্থায়ীভাবে বন্ধ করতে হবে

গুরুতর বৃদ্ধি এবং যকৃতের অকার্যকারিতার রোগীদের ক্ষেত্রে মাত্রা সমন্বয়ঃ
গুরুতর বৃদ্ধি অকার্যকারিতার রোগী (ক্রিয়েটিনিন ক্লিয়ারেন্স ৩০ মিলি/মিনিটের কম) অথবা গুরুতর যকৃতের অকার্যকারিতার রোগী (চাইল্ড-পাঙ্ক্লাস সি) এর ক্ষেত্রে লেনভাটিনিবের নির্দেশিত মাত্রা–

- ডিম্বারেসিয়েটেড থাইরয়েড ক্যান্সারঃ ১৪ মিগ্রা দিনে একবার
- রেনাল সেল কার্সিনোমাঃ ১০ মিগ্রা দিনে একবার
- এন্ডোমেট্রিয়াল কার্সিনোমাঃ ১০ মিগ্রা দিনে একবার

প্রতিনির্দেশনাঃ
যে সকল রোগী এই ঔষধ অথবা এর যে কোনো একটি উপাদান অথবা লেনভাটিনিব এর প্রতি অতিসংবেদনশীল, তাদের ক্ষেত্রে লেনভাটিনিব প্রতিনির্দেশিত ।

সাবধানতা ও পূর্বসতর্কতাঃ
উচ্চ রক্তচাপঃ
লেনভাটিনিব দিয়ে চিকিৎসার আগে রক্তচাপ নিয়ন্ত্রণ করতে হবে । সর্বোত্তম অ্যান্টি-হাইপারটেনসিভ থেরাপি ব্যবহার সঙ্গেও উচ্চ রক্তচাপ শ্রেড ৩ এর জন্য লেনভাটিনিব এর ব্যবহার সাময়িকভাবে বন্ধ রাখতে হবে । লাইফ থ্রেটিং হাইপারটেনশন এর ক্ষেত্রে লেনভাটিনিব স্থায়ীভাবে বন্ধ করতে হবে ।

কার্ডিয়াক ফেইলিওরঃ
ক্রিনিক্যাল লক্ষণ বা কার্ডিয়াক ডিকপেশেশনের লক্ষণগুলির জন্য মনিটর করতে হবে । শ্রেড ৩ কার্ডিয়াক ডিসফাংশন এর ক্ষেত্রে সাময়িকভাবে বন্ধ রাখতে হবে, শ্রেড ৪ কার্ডিয়াক ডিসফাংশন এর ক্ষেত্রে স্থায়ীভাবে বন্ধ করে দিতে হবে ।

আর্টেরিয়াল প্রোথ্রোএম্বোলিক ইভেন্টসঃ
ধমনী প্রোথ্রোএম্বোলিক ঘটনায় লেনভাটিনিব বন্ধ করে দিতে হবে ।

হেপাটোটিক্সিসিটিঃ
লেনভাটিনিব শুরুর আগে লিভার ফাংশন মনিটর করতে হবে । শ্রেড ৩ যকৃৎ অকার্যকারিতা এর ক্ষেত্রে লেনভাটিনিব সাময়িকভাবে বন্ধ রাখতে হবে । হেপাটিক ফেইলিওর এ স্থায়ীভাবে লেনভাটিনিব বন্ধ করে দিতে হবে ।

থ্রোটিনইউরিয়াঃ
লেনভাটিনিব দিয়ে চিকিৎসা শুরুর আগে এবং সময়কালে থ্রোটিনইউরিয়া মনিটর করতে হবে । প্রতি ২৪ ঘন্টায় ২ গ্রাম এর নীচে উন্নতি না হওয়া পর্যন্ত সাময়িকভাবে বন্ধ রাখতে হবে । নেফ্রোটিক সিনড্রোম এর ক্ষেত্রে স্থায়ীভাবে বন্ধ করতে হবে ।

ডায়রিয়াঃ
গুরুতর এবং পুনরাবৃত্ত হতে পারে তাই স্ট্যান্ডার্ড এন্টিডায়রিয়াল থেরাপি ব্যবহার করতে হবে । শ্রেড ৩ এর জন্য লেনভাটিনিব সাময়িকভাবে বন্ধ রাখতে হবে এবং শ্রেড ৪ ডায়রিয়ার জন্য লেনভাটিনিব স্থায়ীভাবে বন্ধ করতে হবে ।

বৃদ্ধি় ফেইলিওর এবং অকার্যকারিতায়ঃ
শ্রেড ৩ অথবা ৪ বৃদ্ধি় অকার্যকারিতায় লেনভাটিনির সাময়িকভাবে বন্ধ রাখতে হবে ।

গ্যাস্ট্রোইনটেস্টাইনাল পারফোরেশন বা ছিদ্র এবং ফিস্টুলা গঠনঃ
যে সব রোগীদের গ্যাস্ট্রোইনটেস্টাইনাল ছিদ্র এবং ফিস্টুলা দেখা যায়, তাদের ক্ষেত্রে লেনভাটিনির স্থায়ীভাবে বন্ধ করে দিতে হবে ।

হাইপোকালসিমিয়াঃ
প্রতি মাসে রক্তের ক্যালসিয়াম মাত্রা নিরীক্ষণ এবং প্রয়োজনীয় হিসাবে ক্যালসিয়াম প্রতিস্থাপন করতে হবে ।

রিভারসিবল পোটেরিওর লিউকোএনসেফালোপ্যাথি সিড্রোম (RPLS)ঃ
সম্পূর্ণরূপে সমাধান না হওয়া পর্যন্ত রিভারসিবল পোটেরিওর লিউকোএনসেফালোপ্যাথি সিড্রোম এর জন্য লেনভাটিনিব বন্ধ রাখতে হবে ।

হিমোরোজিক ইভেন্টসঃ
শ্রেড ৩ হেমোরেজ এ লেনভাটিনিব সাময়িকভাবে বন্ধ রাখতে হবে এবং শ্রেড ৪ হেমোরেজ এ লেনভাটিনিব স্থায়ীভাবে বন্ধ করে দিতে হবে ।

থাইরয়েড উদ্দীপক হরমন দমন অকার্যকারিতায় / থাইরয়েড অস্বাভাবিকতাঃ
মাসিক TSH মাত্রা নিরীক্ষণ এবং প্রয়োজন হিসাবে থাইরয়েড প্রতিস্থাপন ঔষধ নিতে হবে ।

ক্রম বিযাক্ততাঃ
অন্যে ক্ষতি হতে পারে তাই অণের সম্ভাব্য ঝুঁকির বিবেচনায় কার্যকর গর্ভনিরোধের ব্যবহার করতে হবে ।

পার্শ্বপ্রতিক্রিয়াঃ
HCC-তে সবচেয়ে সাধারণ পার্শ্বপ্রতিক্রিয়া (≥২০%) হল উচ্চ রক্তচাপ, ক্লান্তি, ডায়রিয়া, ক্ষুধা কমে যাওয়া, আর্থ্রালজিয়া/মায়ালজিয়া, ওজন কমে যাওয়া, পেটে ব্যথা, প্যামার-প্ল্যানটার এরিথ্রোডিসেসথেসিয়া সিড্রোম, থ্রোটিনইউরিয়া, ডিসফোনিয়া, হেমোরোজিক ঘটনা, হাইপোথাইরয়ডিজম এবং বমিভাব । সবচেয়ে সাধারণ গুরুতর প্রতিকূল পার্শ্বপ্রতিক্রিয়া (≥২%) হল হেপাটিক এনসেফালোপ্যাথি (৫%), হেপাটিক ফেইলিওর (৩%), অ্যাসাইটস (৩%) এবং ক্ষুধা হ্রাস (২%) ।
DTC রোগীদের ক্ষেত্রে লেনভাটিনিব এর সবচেয়ে সাধারণ পার্শ্বপ্রতিক্রিয়া (≥ ৩০%) হল হাইপারটেনশন, ক্লান্তি, ডায়রিয়া, আর্থ্রালজিয়া / মায়ালজিয়া, ক্ষুধা কমে যাওয়া, ওজন হ্রাস, বমিভাব, স্টোমাইটিস, মাথাব্যথা, বমি, থ্রোটিনইউরিয়া, প্যামার-প্ল্যানটার এরিথ্রোডিসেসথেসিয়া সিড্রোম, পেট ব্যথা, ডিসফোনিয়া ।

RCC রোগীদের ক্ষেত্রে, লেনভাটিনিব+পেমব্রোলিজুমাবের এর সবচেয়ে সাধারণ পার্শ্বপ্রতিক্রিয়া (≥ ২০%) হচ্ছে ক্লান্তি, ডায়রিয়া, মাঙ্কিউলোঙ্ক্লেটাল ব্যথা, হাইপোথাইরয়ডিজম, হাইপারটেনশন, স্টোমাইটিস, ক্ষুধা কমে যাওয়া, ফুসকুড়ি, বমিভাব, ওজন হ্রাস, শ্বাসকষ্ট, থ্রোটিনইউরিয়া, প্যামার-প্ল্যানটার এরিথ্রোডিসেসথেসিয়া সিড্রোম, পেট ব্যথা, হেমোরোজিক ইভেন্ট, বমি, কোষ্ঠকাঠিন্য, হেপাটোটিক্সিসিটি, মাথাব্যথা, এবং তীব্র কিডনি আঘাত ।
লেনভাটিনিব+এভিরলিমাস এর সবচেয়ে সাধারণ পার্শ্বপ্রতিক্রিয়া (≥৩০%) হচ্ছে ক্লান্তি, আর্থ্রালজিয়া/মায়ালজিয়া, ডায়রিয়া, ক্ষুধা, বমি, বমিভাব, মৌখিক প্রদাহ, উচ্চ রক্তচাপ, পেরিফেরাল ইডিমা, কাশি, পেট ব্যথা, শ্বাসকষ্ট, ফুসকুড়ি,, ওজন হ্রাস, হেমোরোজিক ইভেন্ট এবং থ্রোটিনইউরিয়া ।

EC রোগীদের ক্ষেত্রে, লেনভাটিনিব+পেমব্রোলিজুমাবের এর সবচেয়ে সাধারণ পার্শ্বপ্রতিক্রিয়া (≥২০%) হচ্ছে হাইপোথাইরয়ডিজম, হাইপারটেনশন, ক্লান্তি, ডায়রিয়া, মাঙ্কিউলোঙ্ক্লেটাল ব্যথা, বমিভাব, ক্ষুধা কমে যাওয়া, বমি, স্টোমাইটিস, ওজন হ্রাস, পেট ব্যথা, মূত্রনালীর সংক্ৰমণ, থ্রোটিনইউরিয়া, কোষ্ঠকাঠিন্য, মাথাব্যথা, হেমোরোজিক ইভেন্ট, প্যামার-প্ল্যানটার এরিথ্রোডিসেসথেসিয়া সিড্রোম, শ্বাসকষ্ট এবং ফুসকুড়ি ।

গর্ভাবস্থায় ও স্তন্যদানকালীন ব্যবহারঃ
গর্ভাবস্থায়ঃ
গর্ভাবস্থায় সেবনের ফলে স্রনের ক্ষতি হতে পারে ।
স্তন্যদানকালেঃ
লেনভাটিনিব মাতৃদুগ্ধে উপস্থিত কিনা এটা জানা নাই । লেনভাটিনিব এর স্তন্যপান করা শিশুদের মধ্যে গুরুতর বিরূপ প্রতিক্রিয়ার সম্ভাবনার কারণে, মায়েরা লেনভাটিনিব সেবন করলে তাদের স্তন্যদান থেকে বিরত থাকতে হবে ।
শিশু ও কিশোর-কিশোরীর ক্ষেত্রে ব্যবহারঃ
শিশু ও কিশোর-কিশোরীর ক্ষেত্রে লেনভাটিনিবের নিরাপত্তা ও কার্যকারিতা প্রতিষ্ঠিত হয়নি ।
বয়স্ক রোগীদের ক্ষেত্রে ব্যবহারঃ
বয়স্ক এবং কম বয়স্কদের ক্ষেত্রে লেনভাটিনিবের নিরাপত্তা ও কার্যকারিতার মধ্যে কোনো পার্থক্য পাওয়া যায় নাই ।

অন্যান্য ঔষধের সাথে প্রতিক্রিয়াঃ
লেনভাটিনিবের উপর অন্যান্য ঔষুধ এর প্রভাবঃ
CYP3A, P-গ্রাইকোপ্রোটিন (P-gp), ব্রেস্ট ক্যান্সার রেসিসটেন্স প্রোটিন (BCRP) ইনহিবিটর এবং CYP3A এবং P-gp ইন্ডিউসার এর সাথে লেনভাটিনিব এর মাত্রা সমন্বয়ের কোনো প্রয়োজন নেই ।

মাধ্যমিক্যঃ
উচ্চ প্লাজমা প্রোটিন বাইন্ডিং এর কারণে লেনভাটিনিব ডায়ালাইজেবল হয় না । বহু অঙ্গের কর্মহীনতার কারণে মৃত্যু এমন একজন রোগীর মধ্যে ঘটেছে যিনি লেনভাটিনিব ১২০ মিগ্রা এর সিঙ্গেল ডোজ গ্রহণ করেছেন ।

সংরক্ষণঃ
৩০° সেলসিয়াস তাপমাত্রার উপর সংরক্ষণ করা থেকে বিরত থাকুন, আলো ও আর্দ্রতা থেকে দূরে রাখুন । সব ধরনের ঔষুধ শিশুদের নাগালের বাইরে রাখুন ।

সরবরাহঃ
এনাটিনিব™ ৪ মিগ্রা ক্যাপসুলঃ প্রতিটি বাক্সে আছে ১০ টি ক্যাপসুল এবং এক প্যাকেট সিলিকা জেল সহ একটি এইচডিপিই কন্টেইনার ।

এনাটিনিব™ ১০ মিগ্রা ক্যাপসুলঃ প্রতিটি বাক্সে আছে ১০ টি ক্যাপসুল এবং এক প্যাকেট সিলিকা জেল সহ একটি এইচডিপিই কন্টেইনার ।

TM = ট্রেডমার্ক



ফার্মাসিল লিমিটেড
বি-৩৪ এবং এ-৬৯, বিসিক শিল্প নগরী
টঙ্গী, গাজীপুর-১৭১০, বাংলাদেশ- এর জন্য
ক্রনফার বাংলাদেশ লিমিটেড
শ্রীপুর, গাজীপুর, বাংলাদেশ কর্তৃক প্রস্তুতকৃত

Version: 01

12003010



Composition:

Enatinib[™] 4 mg Capsule: Each capsule contains Lenvatinib Mesylate INN equivalent to Lenvatinib 4 mg.

Enatinib[™] 10 mg Capsule: Each capsule contains Lenvatinib Mesylate INN equivalent to Lenvatinib 10 mg.

Pharmacology:

Lenvatinib is a receptor tyrosine kinase (RTK) inhibitor that inhibits the kinase activities of vascular endothelial growth factor (VEGF) receptors VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR), and VEGFR3 (FLT4). Lenvatinib also inhibits other RTKs that have been implicated in pathogenic angiogenesis, tumor growth, and cancer progression in addition to their normal cellular functions, including fibroblast growth factor (FGF) receptors FGFR1, 2, 3, and 4; the platelet derived growth factor receptor alpha (PDGFRα), KIT, and RET.

Indications:

- Enatinib is a kinase inhibitor that is indicated:
- Hepatocellular Carcinoma (HCC): As a first-line treatment of patients with unresectable Hepatocellular Carcinoma (HCC).
 - Differentiated Thyroid Cancer (DTC): Single agent for the treatment of patients with locally recurrent or metastatic, progressive, radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer (DTC).
 - Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC): In combination with Pembrolizumab, for the first line treatment of adult patients with advanced RCC In combination with Everolimus, for the treatment of patients with advanced RCC following one prior anti-angiogenic therapy.
 - Advanced Endometrial Carcinoma: In combination with Pembrolizumab, for the treatment of patients with advanced Endometrial Carcinoma that is not microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR), who have disease progression following prior systemic therapy and are not candidates for curative surgery or radiation.

Dosage And Administration:

- Hepatocellular Carcinoma (HCC): 12 mg orally, once daily (for adults weighing >60 Kg). 8 mg orally, once daily for adults weighing <60 Kg)
- Differentiated Thyroid Cancer (DTC): 24 mg orally, once daily.
- Advanced Renal Cell Carcinoma (RCC):
- 20 mg orally once daily with Pembrolizumab 200 mg administered as an intravenous infusion over 30 minutes every 3 weeks.
- 18 mg Lenvatinib + 5 mg Everolimus, orally, once daily.
- Endometrial Carcinoma: 20 mg orally once daily with pembrolizumab 200 mg administered as an intravenous infusion over 30 minutes every 3 weeks.

Administration Instructions:

Lenvatinib capsules should be swallowed whole. Alternatively, the capsules can be dissolved in a small glass of liquid. Measure 1 tablespoon of water or apple juice and put the capsules into the liquid without breaking or crushing them. Leave the capsules in the liquid for at least 10 minutes. Stir for at least 3 minutes. Drink the mixture. After drinking, add the same amount (1 tablespoon) of water or apple juice to the glass. Swirl the contents a few times and swallow the additional liquid.

Dosage Modifications for Adverse Reactions:

Table 1: Recommended Dosage Modifications for Lenvatinib for Adverse Reactions		
Adverse Reaction	Severity	Dosage Modifications for Lenvatinib
Hypertension	Grade 3	Withhold for Grade 3 that persists despite optimal antihypertensive therapy. Resume at reduced dose when hypertension is controlled at less than or equal to Grade 2.
	Grade 4	Permanently discontinue.
Cardiac Dysfunction	Grade 3	Withhold until improves to Grade 0 to 1 or baseline. Resume at a reduced dose or discontinue depending on the severity and persistence of adverse reaction.
	Grade 4	Permanently discontinue.
Arterial Thromboembolic Event	Any Grade	Permanently discontinue.
Hepatotoxicity	Grade 3 or 4	Withhold until improves to Grade 0 to 1 or baseline. Either resume at a reduced dose or discontinue depending on severity and persistence of hepatotoxicity. Permanently discontinue for hepatic failure.
Renal Failure or Impairment	Grade 3 or 4	Withhold until improves to Grade 0 to 1 or baseline. Resume at a reduced dose or discontinue depending on severity and persistence of renal impairment.
Proteinuria	2 g or greater proteinuria in 24 hours	Withhold until less than or equal to 2 grams of proteinuria per 24 hours. Resume at a reduced dose. Permanently discontinue for nephrotic syndrome.
Gastrointestinl Perforation	Any Grade	Permanently discontinue.
Fistula Formation	Grade 3 or 4	Permanently discontinue.
QT Prolongation	Greater than 500 ms or greater than 60 ms increase from baseline	Withhold until improves to less than or equal to 480 ms or baseline. Resume at a reduced dose.
Reversible Posterior Leukoencephal opathy Syndrome	Any Grade	Withhold until fully resolved. Resume at a reduced dose or discontinue depending on severity and persistence of neurologic symptoms.
Other Adverse Reactions	Persistent or intolerable Grade 2 or 3 adverse reaction Grade 4 laboratory abnormality	Withhold until improves to Grade 0 to 1 or baseline. Resume at reduced dose.
	Grade 4 adverse reaction	Permanently discontinue

Table 2: Recommended Dosage Reductions of Lenvatinib for Adverse Reactions			
Indication	First Dosage Reduction To	Second Dosage Reduction To	Third Dosage Reduction To
DTC	20 mg once daily	14 mg once daily	10 mg once daily
RCC	14 mg once daily	10 mg once daily	8 mg once daily
Endometrial Carcinoma	14 mg once daily	10 mg once daily	8 mg once daily
HCC			
Actual weight 60 kg or greater	8 mg once daily	4 mg once daily	4 mg every other day
Actual weight less than 60 kg	4 mg once daily	4 mg once daily	Discontinue

For patients with severe renal impairment (creatinine clearance less than 30 mL/min) & for patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C), the recommended dosage of Lenvatinib is-

- Differentiated thyroid cancer: 14 mg orally once daily
- Renal cell carcinoma: 10 mg orally once daily
- Endometrial carcinoma: 10 mg orally once daily

Contraindications:

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

Warnings and Precautions:

Hypertension: Control blood pressure prior to treatment with Lenvatinib. Withhold Lenvatinib for Grade 3 hypertension despite optimal antihypertensive therapy. Discontinue for life-threatening hypertension.

Cardiac Failure: Monitor for clinical symptoms or signs of cardiac decompensation. Withhold Lenvatinib for Grade 3 cardiac dysfunction. Discontinue for Grade 4 cardiac dysfunction.

Arterial Thromboembolic Events: Discontinue Lenvatinib following an arterial thromboembolic event.

Hepatotoxicity: Monitor liver function tests before initiation of Lenvatinib and periodically throughout treatment. Withhold Lenvatinib for Grade 3 or greater liver impairment. Discontinue for hepatic failure.

Proteinuria: Monitor for proteinuria before initiation of, and periodically throughout, treatment with Lenvatinib. Withhold Lenvatinib for 2 grams of proteinuria for 24 hours. Discontinue for nephrotic syndrome.

Diarrhea: May be severe and recurrent. Use standard anti-diarrheal therapy. Withhold Lenvatinib for Grade 3 and discontinue for Grade 4 diarrhea.

Renal Failure and Impairment: Withhold Lenvatinib for Grade 3 or 4 renal failure/impairment.

Gastrointestinal Perforation and Fistula Formation: Discontinue Lenvatinib in patients who develop gastrointestinal perforation or life threatening fistula.

Hypocalcemia: Monitor blood calcium levels at least monthly and replace calcium as necessary.

Reversible Posterior Leukoencephalopathy Syndrome (RPLS): Withhold Lenvatinib for RPLS until fully resolved.

Hemorrhagic Events: Withhold Lenvatinib for Grade 3 hemorrhage. Discontinue for Grade 4 hemorrhage.

Impairment of Thyroid Stimulating Hormone Suppression/Thyroid Dysfunction: Monitor TSH levels monthly and use thyroid replacement medication as needed.

Embryo fetal Toxicity: Can cause fetal harm. Considering potential risk to a fetus, use of effective contraception.

Side Effect:

In HCC, the most common adverse reactions (≥20%) were hypertension, fatigue, diarrhea, decreased appetite, arthralgia/myalgia, decreased weight, abdominal pain, palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, proteinuria, dysphonia, hemorrhagic events, hypothyroidism, and nausea. The most common serious adverse reactions (≥2%) were hepatic encephalopathy (5%), hepatic failure (3%), ascites (3%), and decreased appetite (2%).

In DTC, the most common adverse reactions (incidence greater than or equal to 30%) for Lenvatinib are hypertension, fatigue, diarrhea, arthralgia/myalgia, decreased appetite, weight decreased, nausea, stomatitis, headache, vomiting, proteinuria, palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, abdominal pain, and dysphonia.

In RCC, The most common adverse reactions (incidence ≥20%) for Lenvatinib and Pembrolizumab are fatigue, diarrhea, musculoskeletal pain, hypothyroidism, hypertension, stomatitis, decreased appetite, rash, nausea, decreased weight, dysphonia, proteinuria, palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome, abdominal pain, hemorrhagic events, vomiting, constipation, hepatotoxicity, headache, and acute kidney injury.

The most common adverse reactions (greater than 30%) for Lenvatinib + Everolimus are diarrhea, fatigue, arthralgia/myalgia, decreased appetite, vomiting, nausea, stomatitis/oral inflammation, hypertension, peripheral edema, cough, abdominal pain, dyspnea, rash, weight decreased, hemorrhagic events, and proteinuria.

In EC, the most common adverse reactions (incidence ≥20%) for Lenvatinib and Pembrolizumab are hypothyroidism, hypertension, fatigue, diarrhea, musculoskeletal disorders, nausea, decreased appetite, vomiting, stomatitis, decreased weight, abdominal pain, urinary tract infection, proteinuria, constipation, headache, hemorrhagic events, palmar-plantar erythrodysesthesia, dysphonia, and rash.

Special Populations:

Pregnancy: Lenvatinib can cause fetal harm when administered to pregnant woman.

Lactation: Risk Summary: It is not known whether Lenvatinib is present in human milk. Because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from Lenvatinib, advise women to discontinue breastfeeding during treatment with Lenvatinib.

Use in children and adolescent: The safety and effectiveness of Lenvatinib in pediatric patients have not been established.

Geriatric Use: Conclusions are limited due to the small sample size, but there appeared to be no overall differences in safety or effectiveness between subjects and younger subjects.

Drug Interactions:

Effect of Other Drugs on Lenvatinib: No dose adjustment of Lenvatinib is recommended when co-administered with CYP3A, P-glycoprotein (P-gp), and breast cancer resistance protein (BCRP) inhibitors and CYP3A and P-gp inducers.

Overdosage:

Due to the high plasma protein binding, Lenvatinib is not expected to be dialyzable. Death due to multi organ dysfunction occurred in a patient who received a single dose of Lenvatinib 120 mg orally.

Storage Condition:

Do not store above 30° C, protect from light & moisture. Keep out of the reach of children.

Packing:

Enatinib[™] 4 mg Capsule: Each box contains 10 Capsules and one packet silica gel in a HDPE container.

Enatinib[™] 10 mg Capsule: Each box contains 10 Capsules and one packet silica gel in a HDPE container.

TM = Trade Mark



Manufactured for
Pharmacil Limited
B-34 & A-69, BSCIC Industrial Estate
Tongi, Gazipur-1710, Bangladesh
by Jenphar Bangladesh Limited
Sreepur, Gazipur, Bangladesh