

## Category:

Antineoplastic agents → Protein kinase inhibitors

## Mechanism of action and pharmacokinetics:

**Mechanism of action:** Palbociclib works by blocking proteins called cyclin-dependent kinase 4 and 6, which regulate cell growth and division. Blocking these proteins can slow down growth of cancer cells and delay the progression of your cancer. Palbociclib is used to treat patients with certain types of breast cancer (hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor -2negative) which have spread beyond the original tumor and/or to other organs. It is given together with aromatase inhibitors, which are used as hormonal anticancer therapies.

**Absorption:** The mean  $C_{max}$  of palbociclib is generally observed between 6 to 12 hours (time to reach maximum concentration,  $T_{max}$ ) following oral administration. The mean absolute bioavailability of Palbociclib after an oral 125 mg dose is %46. In the dosing range of 25 mg to 225 mg, the AUC and  $C_{max}$  increased proportionally with dose in general. Steady state was achieved within 8 days following repeated once daily dosing. With repeated once daily administration, palbociclib accumulated with a median accumulation ratio of 2.4 (range 1.5 to 4.2).

**Distribution:** Binding of palbociclib to human plasma proteins in vitro was approximately %85, with no concentration dependence over the concentration range of 500 ng/mL to 5000 ng/mL. The geometric mean apparent volume of distribution ( $V_z/F$ ) was 2583 L (%26 CV).

**Elimination:** The geometric mean apparent oral clearance (CL/F) of palbociclib was 63.1 L/hr (%29 CV), and the mean ( $\pm$  standard deviation) plasma elimination half-life was 29 ( $\pm 5$ ) hours in patients with advanced breast cancer. In 6 healthy male subjects given a single oral dose of [ $^{14}$ C] palbociclib, a median of 91.6 % of the total administered radioactive dose was recovered in 15 days; feces (%74.1 of dose) was the major route of excretion, with %17.5 of the dose recovered in urine. The majority of the material was excreted as metabolites.

## Indications:

Palbocap is indicated for the treatment of HR-positive, HER-2 negative advanced or metastatic breast cancer in combination with:

- Letrozole as initial endocrine based therapy in postmenopausal women, or
  - Fulvestrant in women with disease progression following endocrine therapy.
- The indication in combination with letrozole is approved under accelerated approval based on progression-free survival (PFS). Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial.

## Contraindications:

- If you are allergic to palbociclib or any of the other ingredients of this medicine.
- Use of preparations containing St. John's Wort should be avoided while you are taking Palbociclib.

## Warning and Precautions:

- Monitor complete blood count prior to start of Palbociclib therapy and at the beginning of each cycle, as well as on Day 14 of the first 2 cycles, and as clinically indicated.
- Monitor patients for signs and symptoms of pulmonary embolism and treat as medically appropriate.
- Can cause fetal harm. Advise patients of potential risk to a fetus and to use effective contraception.
- Avoid grapefruit and grapefruit juice while you are taking palbociclib as it may increase the side effects of palbociclib.
- Tiredness is a very common side effect. If you feel unusually tired, take special care when driving or using machines.
- Palbociclib is not to be used in children or adolescents (aged 18 years or under).
- Do not stop taking palbociclib unless your doctor tells you to. If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor or pharmacist.
- Patients should be encouraged to take their dose of Palbociclib at approximately the same time each day.
- If the patient vomits or misses a dose, an additional dose should not be taken. The next prescribed dose should be taken at the usual time.
- Palbociclib capsules should be swallowed whole (do not chew, crush or open them prior to swallowing). Capsules should not be ingested if they are broken, cracked, or otherwise not intact.

## Pregnancy and Lactation:

- **Pregnancy:** Should never be used palbociclib by pregnant woman.
- **Lactation:** Advise not to breastfeed.

## Drug Interactions:

Consult with doctor the full prescribing information before use for contraindicated drugs and other potential drug-drug interactions. The following may increase the risk of side effects with palbociclib:

Lopinavir, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Telaprevir, Saquinavir, Clarithromycin, Telithromycin, Voriconazole, Itraconazole, Ketoconazole, Posaconazole, Nefazodone, Quinidine Generally, Colchicine, Pravastatin, Rosuvastatin, Sulfasalazine, Alfentanil, Fentanyl, Cyclosporin, Everolimus, Tacrolimus, Sirolimus, Dihydroergotamine, Ergotamine, Pimozide, Carbamazepine, Phenytoin, Enzalutamide, Rifampin and St. John's Wort (An Herbal Product).

## Adverse effects:

Infections Reduction in white blood cells, Red blood cells and blood platelets, Feeling of tiredness, Decreased appetite Inflammation of the mouth and lips (stomatitis), Nausea, vomiting, diarrhea, Rash, Hair loss, Fever with a drop in the white blood cell count (febrile neutropenia), Blurred vision, increased tearing, dry eye, Abnormalities in liver blood tests Alteration in taste (dysgeusia), Nosebleed, Dry skin, Weakness, Fever.

## Dosage:

The recommended dose of Palbociclib is a 125 mg capsule taken orally once daily for 21 consecutive days followed by 7 days off treatment to comprise a complete cycle of 28 days. Palbociclib should be taken with food.

When coadministered with palbociclib, the recommended dose of letrozole is 2.5 mg taken once daily continuously throughout the -28day cycle. Please refer to the full prescribing information of letrozole.

When coadministered with palbociclib, the recommended dose of fulvestrant is 500 mg administered on Days 29, 35, 41, and once monthly thereafter. Please refer to the full prescribing information of fulvestrant.

Pre/perimenopausal women treated with the combination Palbociclib plus fulvestrant therapy should be treated with luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonists according to current clinical practice standards.

## Dose Modification:

**Table 1. Recommended Dose Modification for Adverse Reactions**

Dose Level	Dose
Recommended starting dose	125 mg/day
First dose reduction	100 mg/day
Second dose reduction	75 mg/day*

\*If further dose reduction below 75 mg/day is required, discontinue.

**Table 2. Dose Modification and Management -Hematologic Toxicities**

Monitor complete blood counts prior to the start of Palbociclib therapy and at the beginning of each cycle, as well as on Day 14 of the first 2 cycles, and as clinically indicated.

CTCAE Grade	Dose Modifications
Grade 1 or 2	No dose adjustment is required.
Grade 3	Day 1 of cycle: Withhold Palbociclib, repeat complete blood count monitoring within 1 week. When recovered to Grade $\leq 2$ , start the next cycle at the same dose. Day 14 of first 2 cycles: Continue Palbociclib at current dose to complete cycle. Repeat complete blood count on Day 21. Consider dose reduction in cases of prolonged (>1 week) recovery from Grade 3 neutropenia or recurrent Grade 3 neutropenia in subsequent cycles.
Grade 3 neutropeniab with fever $\geq 38.5^\circ\text{C}$ and/or infection	Withhold Palbociclib until recovery to Grade $\leq 2$ . Resume at the next lower dose.
Grade 4	Withhold Palbociclib until recovery to Grade $\leq 2$ . Resume at the next lower dose.

Grading according to CTCAE 4.0.

CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events; LLN=lower limit of normal.

a Table applies to all hematologic adverse reactions except lymphopenia (unless associated with clinical events, e.g., opportunistic infections).

b Absolute neutrophil count (ANC): Grade 1: ANC < LLN 1500/mm<sup>3</sup>; Grade 2: ANC 1000-1500/mm<sup>3</sup>; Grade 3: ANC 500-1000/mm<sup>3</sup>; Grade 4: ANC <500/mm<sup>3</sup>

**Table 3. Dose Modification and Management - Non-Hematologic Toxicities**

CTCAE Grade	Dose Modifications
Grade 1 or 2	No dose adjustment is required.
Grade $\geq 3$ non-hematologic toxicity (if persisting despite optimal medical treatment)	Withhold until symptoms resolve to: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grade <math>\leq 1</math>;</li> <li>• Grade <math>\leq 2</math> (if not considered a safety risk for the patient) Resume at the next lower dose.</li> </ul>

Grading according to CTCAE 4.0.

CTCAE=Common Terminology Criteria for Adverse Events.

Refer to the full prescribing information for coadministered endocrine therapy dose adjustment guidelines in the event of toxicity and other relevant safety information or contraindications.

## How supplied:

- Palbocap 75 mg is supplied as one bottle including 21 capsules with a leaflet in each box.
- Palbocap 100 mg is supplied as one bottle including 21 capsules with a leaflet in each box.
- Palbocap 125 mg is supplied as one bottle including 21 capsules with a leaflet in each box.

## Storage:

- Store below 30 °C
- Protect from moisture.
- Keep out of the reach of children.

Rev:01

### دسته دارویی:

آنتی نئوپلاستیک ← مهارکننده پروتئین کیناز

### مکانیسم اثر و فارماکوکینتیک:

پالبوکپ با مسدود کردن پروتئین های موثر در رشد و تقسیم سلول های سرطانی، رشد آن ها را کاهش و پیشرفت سرطان را به تاخیر می اندازد. بیشترین غلظت پالبوسیکلیب ( $C_{max}$ ) بین ۶ تا ۱۲ ساعت ( $T_{max}$ ) پس از تجویز خوراکی مشاهده می شود. فراهمی زیستی این دارو بعد از دوز ۱۲۵ میلی گرم خوراکی ۴۶٪ است. با گذشت ۸ روز از تجویز دوز روزانه حالت پایدار به وجود می آید. میزان اتصال به پروتئین های پلاسما ۸۵٪، میانگین کلیرنس آن ۶۳/۱ لیتر در ساعت (CV: ۲۹٪) و میانگین نیمه عمر حذف از پلاسما (۵±) ۲۹ ساعت در بیماران مبتلا به سرطان پیشرفته پستان می باشد. مسیر اصلی دفع این دارو از طریق مدفوع (۷۴/۱٪) بوده و به میزان ۱۷/۵٪ از طریق ادرار دفع می گردد.

### موارد مصرف:

پالبوکپ برای درمان نوع خاصی از سرطان سینه همراه با داروهای مهارکننده های آروماتاز (به عنوان داروهای ضد سرطان هورمونی استفاده می شوند) به کار می رود.

### موارد منع مصرف:

- در صورت حساسیت به دارو یا هریک از اجزای تشکیل دهنده آن، مصرف این دارو ممنوع می باشد.
- مصرف همزمان این دارو با هرگونه محصول حاوی علف چای ممنوع می باشد.

### هشدارها و احتیاط های لازم:

- پالبوسیکلیب را همراه با غذا و یک لیوان پر آب میل نمایید.
- از خورد کردن، جویدن و باز کردن کپسول خودداری نمایید.
- بدون دستور پزشک مصرف دارو را قطع ننمایید.
- در هنگام مصرف این دارو از رانندگی یا کار با وسایلی که نیاز به هوشیاری کامل دارند پرهیز نمایید.
- از مصرف همزمان این دارو با گریپ فروت، به دلیل تشدید عوارض جانبی پرهیز شود.
- شمارش کامل سلول های خونی قبل از شروع درمان با پالبوسیکلیب، در ابتدای هر چرخه و نیز در روز چهاردهم دو سیکل اول جهت مطالعات بالینی بررسی شود.
- پایش بیماران تحت درمان با این دارو به دلیل احتمال بروز آمبولی ریوی لازم می باشد.
- به دلیل آسیب به جنین، بهتر است بیمارانی که پتانسیل بارور شدن دارند از روش های موثر پیشگیری از بارداری استفاده کنند.
- مصرف پالبوسیکلیب در کودکان و نوجوانان زیر ۱۸ سال توصیه نمی شود.
- در صورت فراموشی مصرف یا بالا آوردن (تهوع) یک دوز، دوز بعدی را طبق برنامه مصرف کنید. از دو برابر کردن دوز مصرفی خودداری نمایید.
- این دارو می بایست هر روز و در زمان مشخص میل شود.
- از مصرف کپسول های باز شده خودداری نمایید.

### مصرف در دوران بارداری و شیردهی:

- بارداری: استفاده از پالبوسیکلیب در دوران بارداری ممنوع می باشد.
- شیردهی: در هنگام مصرف این دارو شیردهی قطع گردد. ترشح پالبوسیکلیب در شیر مشخص نیست.

### تداخلات دارویی:

به دلیل تداخلات وسیع این دارو با سایر داروها، پزشک خود را از تمامی اقلام داروهای مصرفی خود مطلع سازید. تعدادی از تداخلات دارویی به شرح زیر می باشد:

نلفیناپر، کلاریترومایسین، داروهای ضد قارچ (مانند کتوکونازول)، نفازدون، کینیدین، کلشیسین، رزوواستاتین، پراواستاتین، سولفاسالازین، آلفنتانیل، سیکلوسپورین، اورولیموس، تاکرولیموس، ارگوتامین، پیموزاید، کاربامازپین، فنی توثین و ریفامپین.

### عوارض جانبی:

هر دارو به موازات اثرات مطلوب درمانی، ممکن است باعث بروز برخی عوارض جانبی نیز گردد. شایع ترین عوارض جانبی گزارش شده با مصرف این دارو تب، لرز، ضعف، تنگی نفس، خون ریزی یا کبودی (که می تواند نشان از یک اختلال شدید در خون باشد) می باشد. سایر عوارض جانبی به شرح زیر می باشد:

- عفونت
- کاهش گلبول های سفید، قرمز و پلاکت ها
- احساس خستگی
- کاهش اشتها
- تورم دهان و لب ها
- تهوع
- استفراغ
- اسهال
- التهاب پوست
- ریزش مو
- تاری دید
- افزایش اشک، خشکی چشم
- اختلال در آزمایشات کبدی
- تغییر در چشایی
- خون ریزی بینی و خشکی پوست

### مقدار مصرف دارو:

- مقدار مصرف هر دارو را پزشک تعیین می کند. از خود درمانی پرهیزید.
- دوز توصیه شده از پالبوسیکلیب ۱۲۵ میلی گرم کپسول خوراکی یک بار در روز برای ۲۱ روز متوالی است و پس از ۷ روز عدم مصرف، درمان به مدت ۲۸ روز به طول می انجامد. پالبوسیکلیب باید با غذا مصرف شود.
- در صورت نیاز به کاهش دوز، ابتدا دوز دارو به ۱۰۰ میلی گرم در روز و سپس به ۷۵ میلی گرم در روز کاهش یابد، و در صورت نیاز به مصرف دوز کمتر از ۷۵ میلی گرم در روز، مصرف دارو را قطع نمایید.
- هنگامی که همراه با این دارو داروی لتروزول تجویز می شود، دوز توصیه شده برای لتروزول ۲/۵ میلی گرم یک بار در روز به طور مداوم در طول دوره ۲۸ روزه مصرف شود. لطفاً بروشور لتروزول را مطالعه کنید.
- هنگامی که همراه با این دارو داروی فولوستراتن تجویز می شود، ۵۰۰ میلی گرم یکبار در روز، در روزهای ۱ و ۱۵ و ۲۹ و یک ماه بعد تزریق شود. لطفاً بروشور فولوستراتن را مطالعه کنید.

### نوع بسته بندی:

- کپسول پالبوکپ (پالبوسیکلیب) ۷۵ میلی گرمی: ۲۱ عدد کپسول در یک بطری به همراه بروشور درون جعبه
- کپسول پالبوکپ (پالبوسیکلیب) ۱۰۰ میلی گرمی: ۲۱ عدد کپسول در یک بطری به همراه بروشور درون جعبه
- کپسول پالبوکپ (پالبوسیکلیب) ۱۲۵ میلی گرمی: ۲۱ عدد کپسول در یک بطری به همراه بروشور درون جعبه

### شرایط نگهداری:

- دور از رطوبت نگهداری نمایید.
- دور از دسترس کودکان نگهداری نمایید.
- در دمای زیر ۳۰ درجه سانتی گراد نگهداری نمایید.