

## COMPOSITION

**PALBOXEN Capsule** : Each capsule contains Palbociclib INN 125 mg.

## INDICATION AND USAGE

Palbociclib is a kinase inhibitor indicated for the treatment of adult patients with hormone receptor (HR)-positive, human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-negative advanced or metastatic breast cancer in combination with:

- an aromatase inhibitor as initial endocrine-based therapy in postmenopausal women or in men; or
- fulvestrant in patients with disease progression following endocrine therapy.

## PHARMACOLOGY

Palbociclib is a highly selective, reversible inhibitor of cyclin-dependent kinases (CDK) 4 and 6. Cyclin D1 and CDK4/6 are downstream of multiple signalling pathways which lead to cellular proliferation.

## DOSAGE AND ADMINISTRATION

The recommended dose of PALBOXEN 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. PALBOXEN should be taken with food.

Administer the recommended dose of an aromatase inhibitor when given with PALBOXEN. Please refer to the Full Prescribing Information for the aromatase inhibitor being used..

## CONTRAINDICATION

- Hypersensitivity to the active substance
- Use of preparations containing St. John's Wort

## WARNINGS AND PRECAUTION

### Neutropenia

Neutropenia was the most frequently reported adverse reaction in Study 1 (PALOMA-2) with an incidence of 80% and Study 2 (PALOMA-3) with an incidence of 83%. A Grade  $\geq 3$  decrease in neutrophil counts was reported in 66% of patients receiving Palbociclib plus letrozole in Study 1 and 66% of patients receiving PALBOXEN plus fulvestrant in Study 2. In Study 1 and 2, the median time to first episode of any grade neutropenia was 15 days and the median duration of Grade  $\geq 3$  neutropenia was 7 days.

Monitor complete blood counts prior to starting Palbociclib therapy and at the beginning of each cycle, as well as on Day 15 of the first 2 cycles, and as clinically indicated. Dose interruption, dose reduction, or delay in starting treatment cycles is recommended for patients who develop Grade 3 or 4 neutropenia.

Febrile neutropenia has been reported in 1.8% of patients exposed to Palbociclib across Studies 1 and 2. One death due to neutropenic sepsis was observed in Study 2. Physicians should inform patients to promptly report any episodes of fever.

### Interstitial Lung Disease (ILD)/Pneumonitis

Severe, life-threatening, or fatal interstitial lung disease (ILD) and/or pneumonitis can occur in patients treated with cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitors, including Palbociclib when taken in combination with endocrine therapy.

Across clinical trials (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3), 1.0% of Palbociclib -treated patients had ILD/pneumonitis of any grade, 0.1% had Grade 3 or 4 and no fatal cases were reported. Additional cases of ILD/pneumonitis have been observed in the postmarketing setting, with fatalities reported.

Monitor patients for pulmonary symptoms indicative of ILD/pneumonitis (e.g. hypoxia, cough, dyspnea). In patients who have new or worsening respiratory symptoms and are suspected to have developed pneumonitis, interrupt Palbociclib immediately and evaluate the patient. Permanently discontinue Palbociclib in patients with severe ILD or pneumonitis.

### Embryo Fetal Toxicity

Based on findings from animal studies and its mechanism of action, Palbociclib can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In animal reproduction studies, administration of Palbociclib to pregnant rats and rabbits during organogenesis resulted in embryo-fetal toxicity at maternal exposures that were  $\geq 4$  times the human clinical exposure based on area under the curve (AUC). Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with Palbociclib and for at least 3 weeks after the last dose.

## SIDE EFFECTS

The following clinically significant adverse reactions are:

- Neutropenia
- ILD/Pneumonitis

## DRUG INTERACTIONS

Palbociclib is primarily metabolised by CYP3A and sulphotransferase (SULT) enzyme SULT2A1. In vivo, palbociclib is a weak, time-dependent inhibitor of CYP3A.

## Effects of other medicinal products on the pharmacokinetics of palbociclib

### Effect of CYP3A inhibitors

Coadministration of multiple 200 mg doses of itraconazole with a single 125 mg palbociclib dose increased palbociclib total exposure (AUC<sub>inf</sub>) and the peak concentration (C<sub>max</sub>) by approximately 87% and 34%, respectively, relative to a single 125 mg palbociclib dose given alone.

The concomitant use of strong CYP3A inhibitors including, but not limited to: clarithromycin, indinavir, itraconazole, ketoconazole, lopinavir/ritonavir, nefazodone, nelfinavir, posaconazole, saquinavir, telaprevir, telithromycin, voriconazole, and grapefruit or grapefruit juice, should be avoided.

### Effect of CYP3A inducers

Coadministration of multiple 600 mg doses of rifampin with a single 125 mg palbociclib dose decreased palbociclib AUC<sub>inf</sub> and C<sub>max</sub> by 85% and 70%, respectively, relative to a single 125 mg palbociclib dose given alone.

The concomitant use of strong CYP3A inducers including, but not limited to: carbamazepine, enzalutamide, phenytoin, rifampin, and St. John's Wort should be avoided.

Coadministration of multiple 400 mg daily doses of modafinil, a moderate CYP3A inducer, with a single 125 mg PALBOXEN dose decreased palbociclib AUC<sub>inf</sub> and C<sub>max</sub> by 32% and 11%, respectively, relative to a single 125 mg PALBOXEN dose given alone. No dose adjustments are required for moderate CYP3A inducers.

### Effect of acid reducing agents

Under fed conditions (intake of a moderate-fat meal), coadministration of multiple doses of the proton pump inhibitor (PPI) rabeprazole with a single dose of 125 mg PALBOXEN decreased palbociclib C<sub>max</sub> by 41%, but had limited impact on AUC<sub>inf</sub> (13% decrease) compared with a single dose of 125 mg PALBOXEN administered alone.

Under fasting conditions, the coadministration of multiple doses of the proton pump inhibitor (PPI) rabeprazole with a single dose of 125 mg PALBOXEN decreased palbociclib AUC<sub>inf</sub> and C<sub>max</sub> by 62% and 80%, respectively. Therefore, PALBOXEN should be taken with food, preferably a meal.

Given the reduced effect on gastric pH of H<sub>2</sub>-receptor antagonists and local antacids compared to PPIs, no clinically relevant effect of H<sub>2</sub>-receptor antagonists or local antacids on palbociclib exposure is expected when palbociclib is taken with food.

## Effects of palbociclib on the pharmacokinetics of other medicinal products

Palbociclib is a weak, time-dependent inhibitor of CYP3A following daily 125 mg dosing at steady state. Coadministration of multiple doses of palbociclib with midazolam increased the midazolam AUC<sub>inf</sub> and C<sub>max</sub> values by 61% and 37%, respectively, as compared with administration of midazolam alone.

The dose of sensitive CYP3A substrates with a narrow therapeutic index (e.g., alfentanil, cyclosporine, dihydroergotamine, ergotamine, everolimus, fentanyl, pimozone, quinidine, sirolimus, and tacrolimus) may need to be reduced when coadministered with PALBOXEN as PALBOXEN may increase their exposure.

## Drug-drug interaction between palbociclib and letrozole

Data from the drug-drug interaction (DDI) evaluation portion of a clinical study in patients with breast cancer showed that there was no drug interaction between palbociclib and letrozole when the 2 medicinal products were coadministered.

## Effect of tamoxifen on palbociclib exposure

Data from a DDI study in healthy male subjects indicated that palbociclib exposures were comparable when a single dose of palbociclib was coadministered with multiple doses of tamoxifen and when palbociclib was given alone.

## Drug-drug interaction between palbociclib and fulvestrant

Data from a clinical study in patients with breast cancer showed that there was no clinically relevant drug interaction between palbociclib and fulvestrant when the two medicinal products were coadministered.

## Drug-drug interaction between palbociclib and oral contraceptives

DDI studies of palbociclib with oral contraceptives have not been conducted.

## In vitro studies with transporters

Based on in vitro data, palbociclib is predicted to inhibit intestinal P-glycoprotein (P-gp) and breast cancer resistance protein (BCRP) mediated transport. Therefore, administration of palbociclib with medicinal products that are substrates of P-gp (e.g., digoxin, dabigatran, colchicine) or BCRP (e.g., pravastatin, rosuvastatin, sulfasalazine) may increase their therapeutic effect and adverse reactions.

Based on in vitro data, palbociclib may inhibit the uptake transporter organic cationic transporter OCT1 and then may increase the exposure of medical product substrates of this transporter (e.g., metformin).

**USE IN SPECIFIC POPULATION**

**Women of childbearing potential or their partners**

Women of childbearing potential who are receiving this medicinal product, or their male partners should use adequate contraceptive methods (e.g., double-barrier contraception) during therapy and for at least 3 weeks or 14 weeks after completing therapy for females and males, respectively.

**Pregnancy**

There are no or limited amount of data from the use of palbociclib in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity. Palbociclib is not recommended during pregnancy and in women of childbearing potential not using contraception.

**Breast-feeding**

No studies have been conducted in humans or animals to assess the effect of palbociclib on milk production, its presence in breast milk, or its effects on the breast-fed child. It is unknown whether palbociclib is excreted in human milk. Patients receiving palbociclib should not breast feed.

**Fertility**

There were no effects on oestrous cycle (female rats) or mating and fertility in rats (male or female) in non-clinical reproductive studies. However, no clinical data have been obtained on fertility in humans. Based on male reproductive organ findings (semiferous tubule degeneration in testis, epididymal hypospermia, lower sperm motility and density, and decreased prostate secretion) in nonclinical safety studies, male fertility may be compromised by treatment with palbociclib. Thus, men may consider sperm preservation prior to beginning therapy with PALBOXEN.

**OVERDOSE**

In the event of a palbociclib overdose, both gastrointestinal (e.g., nausea, vomiting) and haematological (e.g., neutropenia) toxicity may occur and general supportive care should be provided.

**PHARMACEUTICAL INFORMATION**

**STORAGE**

Store below 30°C. Keep PALBOXEN out of the sight and reach of children. Protect from moisture and light.

**How Supplied**

**PALBOXEN Capsule:** Each HDPE container of PALBOXEN contains 21 capsules (each capsule contains 125 mg Palbociclib) a silica gel desiccant and polyester coil with a child-resistant closure.

Manufactured by  
**Everest Pharmaceuticals Ltd.**  
BSCIC I/A, Kanchpur, Narayanganj, Bangladesh  
www.everestpharmabd.com



পালবোসাইক্লিব ১২৫ মি. গ্রা. ক্যাপসুল



**উপাদান**

পালবোসাইক্লিব প্রতিটি ক্যাপসুলে আছে পালবোসাইক্লিব আইএনএনএন ১২৫ মি. গ্রা.।

**নির্দেশনা এবং ব্যবহার**

হরমোন রিসেপ্টর পজিটিভ, হিউম্যান এপিডার্মাল গ্রোথ ফ্যাক্টর-২ রিসেপ্টর নেগেটিভ এডভান্সড অথবা মেটাষ্ট্যাটিক স্তন ক্যান্সারের চিকিৎসায় পালবোসাইক্লিব ব্যবহৃত হয়।

**কার্যপ্রণালী**

পালবোসাইক্লিব হচ্ছে একটি সুনির্দিষ্ট রিভার্সিবল সাইক্লিন ডিপেণ্ডেন্ট কাইনেজ-৪ এবং ৬ ইনহিবিটর। সাইক্লিন ডি১ এবং সাইক্লিন ডি-৪/৬ কোষ বিভাজনের জন্য দায়ী।

**সেবন মাত্রা ও সেবন বিধি**

পালবোসাইক্লিব এর অনুমোদিত ডোজ হচ্ছে ১২৫ মি. গ্রা. ক্যাপসুল দিনে একবার। ২৮ দিনের পূর্ণ সাইকেল সম্পন্ন করার জন্য টানা ২১ দিন ক্যাপসুল গ্রহণের পর ৭ দিন খাওয়া বন্ধ রাখতে হবে। পালবোসাইক্লিব ক্যাপসুল খাবার এর সাথে গ্রহণ করতে হবে।

**প্রতিনির্দেশনা**

- সক্রিয় উপাদান পালবোসাইক্লিব এর প্রতি অতিসংবেদনশীল হলে।
- সেন্ট জন'স ওর্ট আছে এমন প্রিয়ারেশন গ্রহণ করা হলে।

**সতর্কতা**

পালবোসাইক্লিবের সবচেয়ে বিরূপ প্রতিক্রিয়াসমূহের মধ্যে নিউট্রোপেনিয়া অন্যতম। এ কারণে চিকিৎসা শুরু পূর্বে, প্রতি সাইকেলের শুরুতে এবং প্রথম দুই সাইকেলের ১৫তম দিনে রক্ত পরীক্ষা করা জরুরি। ৩য় বা ৪র্থ স্লোডের নিউট্রোপেনিয়া দেখা দিলে পালবোসাইক্লিব চিকিৎসার বিরতি বা মাত্রা কমিয়ে দিতে হবে।

এডোকাইন থেরাপির সাথে পালবোসাইক্লিব গ্রহণ করলে মারাত্মক জীবনঘাতী ইন্টারস্টিশিয়াল লাং ডিজিজ বা নিউমোনিটিস দেখা দিতে পারে। এ কারণে শ্বাসনালী বা ফুসফুসের রোগ আছে এ ধরনের রোগীদের পর্যবেক্ষণে রাখা উচিত। চিকিৎসা গ্রহণের সময় রোগীর নিউমোনিটিস হওয়ার সম্ভাবনা দেখা দিলে চিকিৎসা বন্ধ করতে হবে।

পালবোসাইক্লিবের কার্যপ্রণালী থেকে প্রাপ্ত তথ্য অনুসারে, গর্ভবতী মহিলা গ্রহণ করলে এটি ভ্রূণের ক্ষতি করতে পারে। এ কারণে চিকিৎসার শুরু থেকে শেষ হওয়ার তিন সপ্তাহ পর্যন্ত মহিলাদের জন্মনিয়ন্ত্রণ পদ্ধতি গ্রহণ করার উপদেশ দেয়া হয়।

**পার্শ্ব-প্রতিক্রিয়া**

পালবোসাইক্লিবের পার্শ্বপ্রতিক্রিয়ার মধ্যে নিউট্রোপেনিয়া ও ইন্টারস্টিশিয়াল লাং ডিজিজ/ নিউমোনিটিস উল্লেখযোগ্য।

**অন্যান্য ওষুধের সাথে প্রতিক্রিয়া**

**শক্তিশালী সিওয়াইপি-৩এ ইনহিবিটর যেমন**

ক্ল্যারিথ্রোমাইসিন, ইট্রাকোনাজল, ইন্ডিভাভির, ভরিকোনাজল, আণ্ডুর বা আণ্ডুরজাত খাদ্য ইত্যাদি থেকে বিরত থাকা উচিত। পালবোসাইক্লিব এর সাথে শক্তিশালী সিওয়াইপি-৩এ ইনহিবিটর গ্রহণের ফলে পালবোসাইক্লিব এর টোটাল এক্সপোজার এবং সর্বোচ্চ ঘনমাত্রা বৃদ্ধি করে। এছাড়া সিওয়াইপি-৩এ অনুবন্ধী দ্রব্যসমূহ যেমন কার্বামাজেপাইন, ফিনাইটয়ন, সেন্ট জন'স ওর্ট ইত্যাদি পালবোসাইক্লিব এর টোটাল এক্সপোজার এবং সর্বোচ্চ ঘনমাত্রা হ্রাস করে। তাই চিকিৎসা চলাকালীন এগুলোকে এড়িয়ে চলা উচিত।

প্রোটন পাম্প ইনহিবিটর (যেমন রাবিপ্রাজল) পালবোসাইক্লিব এর সর্বোচ্চ ঘনমাত্রা কমিয়ে দেয়। এই প্রভাব এড়ানোর জন্য পালবোসাইক্লিব খাবার পরে গ্রহণ করা উচিত।

যেসব ওষুধ প্যারাগ্লুটামিকোপ্রোটিন বা বিআরসিপি এর সাবস্ট্রেট সেগুলো পালবোসাইক্লিব এর সাথে গ্রহণ করলে তাদের সক্রিয়তা ও পার্শ্বপ্রতিক্রিয়া বৃদ্ধি পায়। এছাড়া পালবোসাইক্লিব চলাকালীন ন্যারো থেরাপিউটিক ইন্ডেক্সবিশিষ্ট সিওয়াইপি-৩এ সাবস্ট্রেট যেমন এলফেক্সটানিল, সাইক্লোস্পোরিন, ফেক্সটানিল, কুইনিডিন ইত্যাদির মাত্রা কমানো প্রয়োজন।

**বিশেষ জনগোষ্ঠীর উপর প্রভাব**

**গর্ভাবস্থায়**

গর্ভবতী নারীদের জন্য পালবোসাইক্লিব অনুমোদিত নয়।

**মাতৃদুগ্ধ প্রদানের সময়**

পালবোসাইক্লিব মাতৃদুগ্ধের সাথে নিঃসৃত হয় কিনা এ ব্যাপারে স্পষ্ট কোন ডাটা পাওয়া যায়নি। তবে সম্পূর্ণ ঝুঁকিমুক্ত থাকার জন্য এ সময় পালবোসাইক্লিব গ্রহণ করা থেকে বিরত থাকা উচিত।

**প্রজননক্ষম পুরুষ ও নারীর ক্ষেত্রে**

চিকিৎসা চলাকালীন সময়ে এবং চিকিৎসা শেষ হওয়ার ৩ সপ্তাহ (মহিলাদের ক্ষেত্রে) বা ১৪ সপ্তাহ (পুরুষদের ক্ষেত্রে) জন্মনিয়ন্ত্রণ পদ্ধতি গ্রহণ করতে হবে।

**সংরক্ষন**

আলো থেকে দূরে শুষ্ক স্থানে ও ৩০° সে এর নিচে রাখুন। শিশুদের নাগালের বাইরে রাখুন।

**সরবরাহ**

পালবোসাইক্লিব ক্যাপসুল ৪ প্রতিটি এইচডিপিই কন্টেইনার এ আছে ২১ টি ক্যাপসুল যার প্রতিটিতে রয়েছে পালবোসাইক্লিব আইএনএনএন ১২৫ মি. গ্রা.।

প্রস্তুতকারক:

**এভারেস্ট ফার্মাসিউটিক্যালস লিমিটেড**

বিসিক শিল্প এলাকা, কাঁচপুর, নারায়ণপঞ্জ, বাংলাদেশ