سایبرین®
پالبوسیکلیب

کپسول

پیش از شروع مصرف این دارو، محتوای دفترچه راهنما را به دقت مطالعه کنید.

پیـش از شـروع مصـرف سـایبرین® محتوای دفترچـه راهنما را بـه دقت مطالعـه کنید. این دفترچـه راهنمـا دربرگیرنـده پاسـخ شـایع‌ترین سـوالات در مورد داروی سـایبرین® اسـت. درصورتـی کـه پاسـخ تمامی سـوالات شـما در ایـن دفترچه راهنمـا نیامده اسـت، می‌توانید بـا پزشـک یـا داروسـاز خـود تمـاس بگیریـد. ایـن دارو بـرای بیمـاری فعلـی شـما تجویـز شده‌اسـت؛ لـذا از مصـرف آن در مـوارد مشـابه یـا توصیـه آن به دیگـران خـودداری نمایید. اطلاعـات ایـن دفترچـه راهنمـا در تاریخی کـه در آخرین صفحه آمده‌اسـت، به روز رسـانی شـده و ممکـن اسـت در برگیرنـده آخریـن اطلاعـات علمـی در مـورد داروی شـما نباشـد. بـرای اطـلاع از آخریـن داده‌هـای علمی در مورد داروی خود با پزشـک یا داروسـاز مشـورت کنیـد. همچنیـن بـرای کسـب اطلاعـات بیشـتر می‌توانید به وب‌سـایت شـرکت داروسـازی نانوالونـد بـه آدرس www.nanoalvand.com، بخـش آموزش به بیمـار مراجعه فرمایید.

سایبرین® چیست و حاوی چه ترکیباتی است؟

نام اختصاصی داروی شما سایبرین® و نام ژنریک آن پالبوسیکلیب است. سایبرین® دارویی است که در درمان سرطان کاربرد دارد. این دارو باعث ایجاد اختلال در روند رشد و گسترش سلول‌های سرطانی در بدن می‌شود.

این دارو به شکل کپسول خوراکی است که در دوزهای ۷۵ میلی‌گرم، ۱۰۰ میلی‌گرم و ۱۲۵ میلی‌گرم به صورت زیر موجود می‌باشد:

- دوز ۷۵ میلی‌گرم سایبرین® به صورت ۷ کپسول داخل یک بلیستر،۳ بلیستر داخل یک ولت و هر ولت داخل یک جعبه بسته‌بندی می‌گردد. هر جعبه سایبرین® ۷۵ میلی‌گرم حاوی ۲۱ کپسول می‌باشد.
- دوز ۱۰۰ میلی‌گرم سایبرین® به صورت ۷ کپسول داخل یک بلیستر،۳ بلیستر داخل یک ولت و هر ولت داخل یک جعبه بسته‌بندی می‌گردد. هر جعبه سایبرین® ۱۰۰ میلی‌گرم حاوی ۲۱ کپسول می‌باشد.
- دوز ۱۲۵ میلی‌گرم سایبرین® به صورت ۷ کپسول داخل یک بلیستر،۳ بلیستر داخل یک ولت و هر ولت داخل یک جعبه بسته‌بندی می‌گردد. هر جعبه سایبرین® ۱۲۵ میلی‌گرم حاوی

۲۱ کپسول می‌باشد.

- در ساخت این فرآورده از پالبوسیکلیب به عنوان ماده موثره و از میکروکریستالین سلولز، لاکتوز مونو هیدرات، سدیم استارچ گلیکولات، کلوئیدال سیلیکون دی‌اکساید و منیزیم استئارات به عنوان مواد جانبی استفاده شده است.

سایبرین® در چه مواردی تجویز می‌شود؟

سایبرین® در درمان زنان و مردان مبتلا به نوع خاصی از سرطان سینه که در قسمت‌های دیگر بدن گسترش پیدا کرده است مورد مصرف دارد.

سایبرین® همچنین ممکن است در مواردی که در این دفترچه راهنما به آن اشاره نشده است نیز کاربرد داشته باشد.

چه افرادی نباید سایبرین® را دریافت کنند؟

داروی سایبرین® در موارد زیر نباید مصرف شود:

- اگر در گذشته سابقه واکنش حساسیتی به پالبوسیکلیب یا سایر مواد جانبی موجود در فرآورده

داشته‌اید. در ابتدای بروشور لیست کاملی از مواد جانبی سایبرین® آورده شده است.

- استفاده همزمان با فرآورده‌های حاوی گیاه علف چای (هایپریکوم پرفوراتوم)

قبل از دریافت داروی سایبرین® چه مواردی را حتما باید به پزشک خود اطلاع دهید؟

- اگر سابقه حساسیت به پالبوسیکلیب و یا هر کدام از اجزاء سازنده‌ی دارو را داشته‌اید؛

- اگر سابقه حساسیت به دارو، مواد غذایی، رنگ و یا هر ماده دیگری دارید و همچنین علامتی از حساسیت را که تا به حال تجربه کرده‌اید مانند: خارش، کهیر، تحریک پوستی، تنگی نفس، خس‌خس سینه، سرفه، تورم صورت، لب‌ها و یا گلو و هر علامت دیگری؛

- اگر به عدم تحمل لاکتوز مبتلا هستید؛

- اگر سابقه ابتلا به مشکلات کلیوی یا کبدی داشته‌اید؛

- اگر باردار هستید و یا قصد بارداری دارید و یا در دوران شیردهی هستید؛

- اگر هر نوع علامتی از ابتلا به عفونت مانند تب یا لرز را دارید؛

- اگر اخیرا آزمایش خون برای شما انجام شده است نتایج آزمایش را حتما در اختیار پزشک معالج خود قرار دهید؛

- اگر در حال مصرف هر دارویی اعم از داروهای نسخه‌ای، داروهای بدون نسخه، مکمل‌های گیاهی یا ویتامین‌ها هستید؛

ایمنی مصرف سایبرین® در دوران بارداری و شیردهی چگونه است؟

سایبرین® در دوران بارداری نباید مصرف شود. این دارو می‌تواند باعث آسیب به جنین شود. در صورتی که خانم هستید در طول درمان با دارو و تا بعد از حداقل۳ هفته از مصرف آخرین دوز سایبرین® باید از یک روش مطمئن پیشگیری از بارداری استفاده کنید. در صورتی که مرد هستید در طول درمان با دارو و تا بعد از حداقل۳ ماه از مصرف آخرین دوز سایبرین® باید از یک روش مطمئن پیشگیری از بارداری استفاده کنید. در صورتی که علی‌رغم تمام احتیاط‌های لازم بارداری اتفاق بیافتد باید بلافاصله پزشک را مطلع سازید.

سایبرین® می‌تواند بر توانایی باروری آقایان اثرگذار باشد. در صورت وجود دغدغه در این مورد با پزشک خود مشورت کنید. همچنین می‌توانید پیش از آغاز درمان در خصوص ذخیره اسپرم با پزشک خود مشورت نمایید.

امکان ترشح داروی سایبرین® در شیر مادر و یا احتمال آسیب به کودک شیرخوار شناخته شده

نیست. لذا مصرف این دارو در دوران شیردهی توصیه نمی‌شود.

آیا سایبرین® با سایر داروها تداخل دارد؟

در صورتی که اکنون در حال مصرف هر نوع دارویی اعم از داروهای نسخه‌ای، بدون نسخه، فرآورده‌های طبیعی یا گیاهی و ویتامین‌ها هستید و یا حتی اخیرا دارویی مصرف کرده‌اید، با پزشک یا داروساز خود مشورت کنید. زیرا سایبرین® با برخی از داروها تداخل داشته و مصرف هم‌زمان آن با این داروها می‌تواند موجب کاهش اثربخشی و یا تشدید عوارض جانبی شود.

از مصرف برخی از داروها هم‌زمان با سایبرین® باید اجتناب شود. اگر تحت درمان با این داروها هستید، ممکن است پزشک میزان داروی مصرفی شما را تغییر داده و یا داروهای جایگزین دیگری برای شما تجویز کند. برخی از این داروها شامل:

- داروهای درمان عفونت‌های قارچی مانند پوساکونازول، وریکونازول، کتوکونازول، مایکونازول و ایتراکونازول؛
- داروهای درمان عفونت مانند اریترومایسین یا کلاریترومایسین؛
- داروهای مورد استفاده در بیماری ایدز مانند آتازاناویر، افاویرنز، ریتوناویر، لوپیناویر و نویراپین؛

- برخی از داروهای مورد استفاده در بیماری هپاتیت C؛
- داروهای درمان بیماری سل مانند ریفامپین و ریفابوتین؛
- داروهای مورد استفاده در بیماری‌های قلبی و فشار خون بالا مانند کوینیدین، بوسنتان و دیلتیازم؛
- داروهای درمان صرع، تشنج مانند فنی‌توئین، کاربامازپین، پریمیدون و فنوباربیتال؛
- داروی گیاهی علف چای (هایپریکوم پرفوراتوم) و داروی نفازودون که در درمان بیماری افسردگی مورد مصرف دارد؛
- داروی مودافینیل که در درمان اختلالات خواب مورد مصرف دارد؛
- داروی کلشی‌سین که در درمان نقرس کاربرد دارد؛
- داروهای درمان کلسترول بالا مانند روزوواستاتین؛
- همچنین از داروهای دیگری که با سایبرین® تداخل دارند می‌توان به سولفاسالازین، فنتانیل، آلفنتانیل، سیکلوسپورین، اورولیموس، تاکرولیموس، سیرولیموس، دی‌هیدروارگوتامین، ارگوتامین، پیموزاید و انزالوتامید اشاره نمود.

تداخلات مطرح شده شامل تمامی تداخلات دارویی سایبرین® نیست، لذا در خصوص تمامی داروهای مصرفی خود با پزشک معالج مشوت کنید.

با توجه به تداخل اثر داروی سایبرین® با میوه گریپ‌فروت، در طول درمان با این دارو از مصرف این میوه و نوشیدنی‌های حاوی گریپ‌فروت اجتناب کنید. همچنین از مصرف همزمان دارو با میوه انار، پرتقال تلخ (نوع خاصی از پرتقال که Seville orange نام دارد) و میوه ستاره‌ای نیز اجتناب کنید.

کپسول سایبرین® چگونه تجویز می‌شود؟

- کپسول سایبرین® را دقیقا طبق دستور پزشک مورد استفاده قرار دهید. پزشک در مورد تعداد و زمان مصرف کپسول اطلاعات کامل را در اختیار شما قرار می‌دهد.
- سایبرین® وابسته به سن و وضعیت بیمار با مقادیر متفاوت تجویز خواهد شد. از مصرف مقادیر بیشتر و یا کمتر از میزان تجویز شده توسط پزشک معالج خود خودداری کنید. برای اثربخشی بهتر، دارو را در زمان‌های ثابتی در هر روز مصرف کنید.
- کپسول سایبرین® را همراه با غذا و با معده پر میل کنید.
- کپسول سایبرین® را با یک لیوان پر آب میل کنید.

- کپسول را به صورت کامل بلعیده و از جویدن، شکستن، خرد کردن و یا بازکردن آن اجتناب کنید.
- در صورتی که بلافاصله بعد از مصرف دارو دچار استفراغ شدید، از مصرف مجدد دارو در همان روز برای جبران دوز از دست رفته اجتناب کنید.
- از قطع ناگهانی دارو در طول درمان خود اجتناب کنید و تنها با دستور پزشک نحوه‌ی مصرف داروی خود را تغییر دهید.
- جهت دورانداختن کپسول‌های استفاده نشده به صورت ایمن با پزشک یا داروساز خود مشورت نمایید.

چنان‌چه در ارتباط با نحوه مصرف سایبرین® سوال دیگری در ذهن دارید، با پزشک، داروساز یا سایر اعضای کادر درمان مشورت کنید.

دوز سایبرین® ، فواصل تجویز و طول دوره درمان چقدر است؟

داروی سایبرین® به صورت معمول یک بار در روز برای یک دوره ۲۱ روزه تجویز می‌گردد. پس از پایان ۲۱ روز به مدت یک هفته مصرف دارو متوقف شده و بعد از آن بنا به صلاحدید پزشک دوره ۲۱ روزه بعدی مصرف آغاز می‌گردد. در صورت نیاز و بر اساس نتایج آزمایش‌های دوره‌ای، پزشک شما ممکن است برای شما تنظیم دوز انجام دهد.

در صورت مصرف بیش از حد سایبرین® چه باید کرد؟

چنان‌چه سایبرین® را بیشتر از دوز درمانی تعیین شده مورد استفاده قرار دادید، بلافاصله به پزشک خود اطلاع داده و یا به مراکز اورژانس مراجعه نمایید.

در صورت فراموشی مصرف یک دوز سایبرین® چه اقدامی باید انجام دهید؟

- در صورت فراموشی مصرف یک دوز، دوز فراموش شده را مصرف ننموده و دوز بعدی را طبق روال تجویز ادامه دهید.

- از مصرف هم‌زمان داروی فراموش شده و داروی نوبت بعدی خودداری کنید. دارو را بیشتر از میزان تجویز شده توسط پزشک، مورد استفاده قرار ندهید.

در طی مصرف سایبرین® چه موارد احتیاطی را باید همواره به خاطر داشته باشید؟

- با توجه به تضعیف سیستم ایمنی به دنبال مصرف داروی سایبرین®، دست‌های خود را مرتب بشویید و از نزدیک شدن به افراد بیمار و یا مبتلا به عفونت خودداری کنید.

- با توجه به کاهش گلبول‌های سفید به دنبال مصرف داروی سایبرین®، امکان ابتلا به عفونت

شدید و تهدیدکننده حیات در شما افزایش می‌یابد، لذا پزشک معالج برای شما آزمایش‌هایی جهت اندازه‌گیری و پایش تعداد گلبول‌های سفید پیش از آغاز درمان و در طول درمان تجویز خواهد کرد. در صورت کاهش گلبول‌های سفید، ممکن است پزشک داروی شما را متوقف کرده ویا دوز مصرفی را تغییر دهد.

- در صورت بروز هر علامتی از سرماخوردگی و عفونت مانند تب و لرز پزشک خود را مطلع سازید.

- مصرف داروی سایبرین® می‌تواند باعث شود شما راحت‌تر دچار خونریزی شوید لذا از کارهایی که ریسک خونریزی را در شما بالا می‌برد اجتناب کنید. در این خصوص استفاده از مسواک نرم و ریش‌تراش برقی به جای تیغ توصیه می‌شود.

- در طول مصرف سایبرین® از مصرف میوه گریپ‌فروت یا نوشیدن آب گریپ‌فروت به دلیل تداخل با این دارو اجتناب کنید.

- بدون مشورت با پزشک خود هیچ داروی دیگری را مصرف نکنید و همیشه فهرستی از تمام داروهای مصرفی خود اعم از نسخه‌ای یا بدون نسخه و یا فرآورده‌های گیاهی و ویتامین‌ها را همراه خود داشته و به پزشک معالج خود ارائه دهید.

- در طول درمان با این دارو و تا حداقل ۳ هفته بعد از پایان درمان برای خانم‌ها و۳ ماه بعد

از پایان درمان برای آقایان حتما از روش‌های مطمئن پیشگیری از بارداری استفاده کنید.

- با توجه به احتمال زیاد بروز احساس خستگی و تاری دید به دنبال مصرف سایبرین®، باید احتیاط ویژه‌ای در خصوص رانندگی و کار با ماشین‌هایی که نیاز به دقت و تمرکز دارند به عمل آید.

- با توجه به وجود لاکتوز (قندی که در شیر و فرآورده‌های لبنی وجود دارد) در محتویات داروی سایبرین®، در صورت داشتن سابقه حساسیت به ماده پزشک خود را مطلع سازید.

- قبل از دریافت هرگونه مداخله پزشکی و جراحی، به پزشک و یا دندانپزشک و داروساز خود مصرف داروی سایبرین® را اطلاع دهید.

- در صورت شیردهی، بارداری و یا احتمال بارداری مانند تاخیر در زمان قاعدگی، خونریزی غیر طبیعی و یا قصد اقدام به بارداری حتما پزشک خود را مطلع کنید.

بروز چه علائمی را باید فورا به پزشک اطلاع دهید؟

- در صورت بروز هرگونه علائم حساسیتی شامل تحریک پوستی، کهیر، خارش، قرمزی، پوست‌پوست شدن پوست همراه یا بدون تب، تورم دهان، صورت، لب‌ها، زبان، ویا گلو، خس‌خس سینه، احساس تنگی در قفسه‌ی سینه و گلو، سختی در تنفس و صحبت کردن و یا خشونت غیرعادی صدا؛

- در صورت بروز هرگونه علائم عفونت شامل تب ۳۸ درجه سانتی‌گراد ویا بالاتر، لرز، تعریق شبانه، سوزش شدید گلو، گوش، و یا درد در ناحیه سینوس‌ها، سرفه، افزایش یا تغییر در رنگ خلط، احساس درد در هنگام تخلیه ادرار، زخم‌های دهانی، زخم‌هایی که ترمیم نمی‌شوند، خارش یا درد در ناحیه مقعد؛

- در صورت بروز علائم کاهش تعداد گلبول‌های قرمز و پلاکت‌های خون مانند رنگ‌پریدگی، تپش قلب، عدم تمرکز، سرگیجه، تنگی نفس، ضعف، کبود شدن غیرعادی، نقاط بنفش یا قرمز رنگ در زیر پوست و خونریزی بینی، دهان، واژن و یا مقعد؛

- علائم لخته شدن خون در ریه مانند درد قفسه سینه، سرفه‌های ناگهانی، خس‌خس سینه، افزایش دفعات تنفس، سرفه همراه با خون؛

- در صورت احساس خستگی و ضعف شدید؛

- در صورت بروز زخم‌های دهانی، قرمزی و یا تورم لثه‌ها و دشواری در بلع؛

- در صورت مشاهده هرگونه عارضه‌ای که به مرور زمان بهتر نشده و یا بدتر شود، فورا با پزشک خود تماس بگیرید.

سایبرین® ممکن است چه اثرات نامطلوبی داشته باشد؟

مانند تمامی داروهای دیگر، سایبرین® نیز می‌تواند موجب بروز عوارض ناخواسته‌ای شود. قابل ذکر است که این عوارض در همه افراد مصرف‌کننده بروز نخواهد کرد.

عوارضی که در اینجا نام برده می‌شوند، همه عوارض احتمالی سایبرین® را شامل نمی‌شوند. جهت کسب اطلاعات بیشتر در این زمینه از پزشک یا داروساز خود کمک بگیرید.

آیا می‌دانید منظور از عوارض بسیار شایع چیست؟

عارضه‌ای بسیار شایع است که در بیش از ۱۰% افراد مصرف‌کننده دارو اتفاق بیافتد یا به عبارتی از هر ۱۰ نفر حداقل یک نفر این عارضه را تجربه کنند.

آیا می‌دانید منظور از عوارض شایع چیست؟

عارضه‌ای شایع است که در ۱۰%-۱ افراد مصرف‌کننده دارو اتفاق بیافتد.

آیا می‌دانید منظور از عوارض نادر چیست؟

عارضه‌ای نادر است که در کمتر از ۱% افراد مصرف‌کننده دارو اتفاق بیافتد.

عوارض **بسیار شایع** سایبرین® عبارتند از:

- عفونت
- کاهش گلبول‌های سفید خون، گلبول‌های قرمز خون و پلاکت‌ها
- احساس خستگی
- کاهش اشتها
- التهاب دهان و لب‌ها (التهاب دستگاه گوارش)، تهوع، استفراغ، اسهال، یبوست
- راش پوستی
- خون دماغ شدن
- عفونت دستگاه تنفسی فوقانی
- ریزش مو
- ضعف

- تب

- سردرد

عوارض **شایع** سایبرین® عبارتند از:

- تب به دلیل کاهش گلبول‌های سفید خون

- آمبولی ریوی

- تاری دید، افزایش اشک، خشکی چشم

- افزایش سطح آنزیم‌های کبدی

- تغییر در حس چشایی

- خشکی پوست

عوارض **نادر یا عوارض با شیوع ناشناخته** سایبرین®عبارتند از:

عفونت شدید، آمبولی ریوی، التهاب مثانه، ورم ملتحمه، زخم‌های دهانی، اریتما، التهاب بینی،

گلو، سینوس‌ها و زبان، آنفولانزا

سایبرین® را در چه شرایطی باید نگهداری کرد؟

سایبرین®را در دمای کمتر از ۳۰ درجه سانتی‌گراد و دور از نور و رطوبت نگهداری نمایید.

دارو را دور از دید و دسترس کودکان نگهداری نمایید.

سایبرین®نباید بعد از موعد تاریخ انقضا که بر روی آن درج شده است مصرف شود.

نکات کلی که ضمن مصرف سایبرین® باید همواره به یاد داشته باشید:

- در صورتی که علائم و مشکلات مربوط به بیماریتان بهبود نیافت و یا بدتر شد، با پزشک خود تماس بگیرید.

- داروهای خود را با دیگران سهیم نشوید و نیز از مصرف داروهای افراد دیگر خودداری کنید.

- از مصرف سایبرین® در شرایطی به جز موارد تجویز شده توسط پزشک خودداری کنید.

- تمام داروهای خود از جمله سایبرین® را به دور از دید و دسترس کودکان و نیز حیوانات خانگی قرار دهید.

- روش صحیح دور انداختن داروهای بلااستفاده را از پزشک یا داروساز خود بیاموزید.

- قبل از شروع مصرف هر داروی جدیدی اعم از داروهای نسخه‌ای، بدون نسخه، فرآورده‌های طبیعی یا گیاهی و ویتامین‌ها، با پزشک یا داروساز خود مشورت کنید.

- چنان‌چه در مورد سایبرین® سوالی در ذهن دارید که در این دفترچه به آن پاسخی داده نشده است، با پزشک، داروساز و یا سایر اعضای کادر درمان تماس بگیرید.

تاریخ آخرین بازنگری:
مارس ۲۰۱۹ برابر با اسفند ۱۳۹۷

ساخت شرکت نانوفناوران دارویی الوند
کرج-البرز-ایران

ایران، البرز، کرج، شهرک صنعتی سیمین دشت، خیابان هفتم غربی
تلفن: ۰۲۶-۳۶۶۷۱۱۸۷
فاکس: ۰۲۶-۳۶۶۷۱۱۸۷
پست الکترونیکی: info@nanoalvand.com
وب‌سایت: www.nanoalvand.com
پاسخگوی ۲۴ ساعته مرکز حمایت از بیماران: ۰۲۱-۴۲۵۹۳

97.12.15. 04

Cyborin®

Palbociclib

Capsules

Read all of this leaflet carefully for
complete instruction

1. INDICATIONS AND USAGE

PALBOCICLIB is indicated for the treatment of HR-positive, HER2-negative advanced or metastatic breast cancer in combination with:

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

2. DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1. Recommended Dose and Schedule

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.

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

When given with PALBOCICLIB, the recommended dose of fulvestrant is 500 mg administered on Days 1,15, 29, and once monthly thereafter. Please refer to the Full Prescribing Information of fulvestrant.

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.

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.

2.2. Dose Modification

The recommended dose modifications for adverse reactions are listed in Tables 1, 2, and 3.

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 15 of the first 2 cycles, and as clinically indicated. For patients who experience a maximum of Grade 1 or 2 neutropenia in the first 6 cycles, monitor complete blood counts for subsequent cycles every 3 months, prior to the beginning of a cycle and as clinically indicated.	
CTCAE Grade	**Dose Modifications**
Grade 1 or 2	No dose adjustment is required.
Grade 3	<u>Day 1 of cycle:</u> Withhold PALBOCICLIB, repeat complete blood count monitoring within 1 week. When recovered to Grade ≤2, start the next cycle at the same dose. <u>Day 15 of first 2 cycles:</u> If Grade 3 on Day 15, continue PALBOCICLIB at current dose to complete cycle and repeat complete blood count on Day 22. If Grade 4 on Day 22, see Grade 4 dose modification guidelines below. Consider dose reduction in cases of prolonged (>1 week) recovery from Grade 3 neutropenia or recurrent Grade 3 neutropenia on Day 1 of subsequent cycles.
Grade 3 neutropenia** with fever ≥38.5 °C and/or infection	<u>At any time:</u> Withhold PALBOCICLIB until recovery to Grade ≤2. Resume at the next lower dose.
Grade 4	<u>At any time:</u> Withhold PALBOCICLIB until recovery to Grade ≤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.

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

**Absolute neutrophil count (ANC): Grade 1: ANC < LLN - 1500/mm^3; Grade 2: ANC 1000 - <1500/mm^3; Grade 3: ANC 500 - <1000/mm^3; Grade 4: ANC <500/mm^3.

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

CTCAE Grade	Dose Modifications
Grade 1 or 2	No dose adjustment is required.
Grade ≥3 non-hematologic toxicity (if persisting despite optimal medical treatment)	Withhold until symptoms resolve to: • Grade ≤1; • Grade ≤2 (if not considered a safety risk for the patient) Resume at the next lower dose.

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.

Dose Modifications for Use with Strong CYP3A Inhibitors

Avoid concomitant use of strong CYP3A inhibitors and consider an alternative concomitant medication with no or minimal CYP3A inhibition. If patients must be coadministered a strong CYP3A inhibitor, reduce the PALBOCICLIB dose to 75 mg once daily. If the strong inhibitor is discontinued, increase the PALBOCICLIB dose (after 3 to 5 half-lives of the inhibitor) to the dose used prior to the initiation of the strong CYP3A inhibitor.

Dose Modifications for Hepatic Impairment

No dose adjustment is required for patients with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh classes A and B). For patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C), the recommended dose of PALBOCICLIB is 75 mg once daily for 21 consecutive days followed by 7 days off treatment to comprise a complete cycle of 28 days.

3. DOSAGE FORMS AND STRENGTHSG

75 mg hard gelatin capsules

100 mg hard gelatin capsules

125 mg hard gelatin capsules

4. CONTRAINDICATIONS

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

– Use of preparations containing St. John's Wort

5. WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1. Neutropenia

Monitor blood counts prior to initiating therapy and at the beginning of each cycle (as well as on day 15 of the first 2 cycles), and as clinically necessary; if neutropenia is limited to grades 1 or 2 in the first 6 cycles, monitor every 3 months (prior to the beginning of a cycle) and as clinically indicated for subsequent cycles.

Dose interruption, dose reduction, or delay in starting treatment cycles is recommended for patients who develop Grade 3 or 4 neutropenia. Appropriate monitoring should be performed.

5.2. 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.

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.

5.3. Pre/perimenopausal women

Ovarian ablation or suppression with an LHRH agonist is mandatory when pre/perimenopausal women are administered PALBOCICLIB in combination with an aromatase inhibitor, due to the mechanism of action of aromatase inhibitors.

Palbociclib in combination with fulvestrant in pre/perimenopausal women has only been studied in combination with an LHRH agonist.

5.4. Infections

Since PALBOCICLIB has myelosuppressive properties, it may predispose patients to infections.

Patients should be monitored for signs and symptoms of infection and treated as medically appropriate. Physicians should inform patients to promptly report any episodes of fever.

5.5. Hepatic impairment

Administer PALBOCICLIB with caution to patients with moderate or severe hepatic impairment, with close monitoring of signs of toxicity.

5.6. Renal impairment

Administer PALBOCICLIB with caution to patients with moderate or severe renal impairment, with close monitoring of signs of toxicity.

5.7. Concomitant treatment with inhibitors or inducers of CYP3A4

Strong inhibitors of CYP3A4 may lead to increased toxicity. Concomitant use of strong CYP3A inhibitors during treatment with PALBOCICLIB should be avoided. Coadministration should only be considered after careful evaluation of the potential benefits and risks. If coadministration with a strong CYP3A inhibitor is unavoidable, reduce the PALBOCICLIB dose to 75 mg once daily. When the strong inhibitor is discontinued, increase the PALBOCICLIB dose (after 3–5 half-lives of the inhibitor) to the dose used prior to the initiation of the strong CYP3A inhibitor. Coadministration of CYP3A inducers may lead to decreased PALBOCICLIB exposure and consequently a risk for lack of efficacy. Therefore, concomitant use of PALBOCICLIB with strong CYP3A4 inducers should be avoided. No dose adjustments are required for

coadministration of PALBOCICLIB with moderate CYP3A inducers.

5.8. Lactose

This medicinal product contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency, or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

5.9. Critical visceral disease

The efficacy and safety of palbociclib have not been studied in patients with critical visceral disease.

5.10. GI toxicity

Nausea, vomiting, diarrhea, and stomatitis (generally grade 1 or 2) were reported from clinical studies.

5.11. Driving and using machines

PALBOCICLIB may cause fatigue and patients should exercise caution when driving or using machines.

6. ADVERSE REACTIONS

>10%:

Central nervous system: Fatigue (41%), headache (26%), peripheral neuropathy (13%)

Dermatologic: Alopecia (18% to 22%), skin rash (17%)

Gastrointestinal: Nausea (25% to 34%), stomatitis (25% to 28%), diarrhea (21% to 24%), constipation (20%), vomiting (15% to 19%), decreased appetite (16%)

Hematologic & oncologic: Neutropenia (75% to 83%; grade 3: 48% to 55%; grade 4: 6% to 11%), decreased absolute lymphocyte count (81%; grade 3: 17%; grade 4: 1%), anemia (30% to 78%; grade 3: 3% to 5%; grade 4: ≤1%), leukopenia (43% to 53%; grade 3: 19% to 30%; grade 4: ≤1%), thrombocytopenia (17% to 23%; grade 3: 2%; grade 4: ≤1%)

Infection: Infection (47% to 55%)

Neuromuscular & skeletal: Weakness (8% to 13%)

Respiratory: Upper respiratory tract infection (31%), epistaxis (7% to 11%)

Miscellaneous: Fever (13%)

1% to 10%:

Cardiovascular: Pulmonary embolism (1% to 5%)

Dermatologic: Xeroderma (6%)

Gastrointestinal: Dysgeusia (7%)

Hematologic & oncologic: Febrile neutropenia (1%; grade 3: 1%)

Ophthalmic: Blurred vision (6%), increased lacrimation (6%), dry eye syndrome (4%)

Laboratory abnormalities: ALT increased, AST Increased

Incidence not known:

Cystitis, conjunctivitis, oral ulceration, glossitis, erythema, rhinitis, influenza, pharyngitis, sinusitis, laryngitis, cheilitis, pruritus, acneiform rash, maculopapular rash

7. DRUG INTERACTIONS

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

Risk X (Avoid combination):

BCG (Intravesical), Conivaptan, CYP3A4 Inducers (Strong), CYP3A4 Inhibitors (Strong), Deferiprone, Dipyrone, Fusidic Acid (Systemic), Idelalisib, Natalizumab, Pimecrolimus, Pimozide, St John's Wort, Tacrolimus (Topical), Vaccines (Live), Grapefruit Juice

Risk D (Consider therapy modification):

CYP3A4 Inducers (Moderate), Dabrafenib, Echinacea, Fingolimod, Leflunomide, Lomitapide, Nivolumab, Pitolisant, Roflumilast, Stiripentol, Tofacitinib, Vaccines (Inactivated)

Risk C (Monitor therapy):

Aprepitant, Aripiprazole, Ceritinib, Chloramphenicol (Ophthalmic), Clozapine, Coccidioides immitis Skin Test, CYP3A4 Inhibitors (Moderate), CYP3A4 Substrates (High risk with Inhibitors), Dasatinib, Deferasirox, Denosumab, Dofetilide, Flibanserin, Fosaprepitant, Netupitant, Nimodipine, Ocrelizumab, Pidotimod, Promazine, Sarilumab, Siltuximab, Simeprevir, Sipuleucel-T, Tertomotide, Tocilizumab, Trastuzumab

Food Interactions

Coadministration with grapefruit may increase PALBOCICLIB plasma concentrations. Management: Avoid concomitant administration with grapefruit.

8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1. Pregnancy

Based on findings from animal studies and its mechanism of action, PALBOCICLIB can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available data in pregnant women to inform the drug-associated risk. In animal reproduction studies, administration of palbociclib to pregnant rats and rabbits during organogenesis resulted in embryofetal toxicity at maternal exposures that were ≥4 times the human clinical exposure based on AUC. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown.

8.2. Lactation

There is no information regarding the presence of palbociclib in human milk, its effects on milk production, or the breastfed infant. Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed infants from PALBOCICLIB, advise a lactating woman not to breastfeed during treatment with PALBOCICLIB and for 3 weeks after the last dose.

8.3. Females and Males of Reproductive Potential

Pregnancy Testing

Based on animal studies, PALBOCICLIB can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Females of reproductive potential should have a pregnancy test prior to starting treatment with PALBOCICLIB.

Contraception

Females

PALBOCICLIB can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with PALBOCICLIB and for at least 3 weeks after the last dose.

Males

Because of the potential for genotoxicity, advise male patients with female partners of reproductive potential to use effective contraception during treatment with PALBOCICLIB and for 3 months after the last dose.

Infertility

Males

Based on animal studies, PALBOCICLIB may impair fertility in males of reproductive potential.

8.4. Pediatric Use

The safety and efficacy of PALBOCICLIB in pediatric patients have not been studied.

8.5. Geriatric Use

No overall differences in safety or effectiveness of PALBOCICLIB have been reported between geriatric patients and younger patients.

8.6. Hepatic Impairment

No dose adjustment is required in patients with mild or moderate hepatic impairment (Child-Pugh classes A and B). For patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C), the recommended dose of PALBOCICLIB is 75 mg once daily for 21 consecutive days followed by 7 days off treatment to comprise a complete cycle of 28 days.

8.7. Renal Impairment

No dose adjustment is required in patients with mild, moderate, or severe renal impairment (CrCl >15 mL/min).

9. OVERDOSAGE

There is no known antidote for PALBOCICLIB. The treatment of overdose of PALBOCICLIB should consist of general supportive measures.

10. DESCRIPTION

CYBRIN® capsules for oral administration contain 75 mg, 100 mg, or 125 mg Palbociclib with Microcrystaline cellulose, Lactose Monohydrate, Sodium starch glycolate, Colloidal silicone dioxide, and Magnesium stearate as inactive ingredients.

11. CLINICAL PHARMACOLOGY

11.1. Mechanism of Action

Palbociclib is an inhibitor of cyclin-dependent kinases (CDK) 4 and 6. Cyclin D1 and CDK4/6 are downstream of signaling pathways which lead to cellular proliferation. In vitro, palbociclib reduced cellular proliferation of estrogen receptor (ER)-positive breast cancer cell lines by blocking progression of the cell from G1 into S phase of the cell cycle. Treatment of breast cancer cell lines with the combination of palbociclib and antiestrogens leads to decreased retinoblastoma (Rb) protein phosphorylation resulting in reduced E2F expression and signaling, and increased growth arrest compared to treatment with each drug alone. In vitro treatment of ER-positive breast cancer cell lines with the combination of

palbociclib and antiestrogens led to increased cell senescence compared to each drug alone, which was sustained for up to 6 days following palbociclib removal and was greater if antiestrogen treatment was continued. In vivo studies using a patient-derived ER-positive breast cancer xenograft model demonstrated that the combination of palbociclib and letrozole increased the inhibition of Rb phosphorylation, downstream signaling, and tumor growth compared to each drug alone.

Human bone marrow mononuclear cells treated with palbociclib in the presence or absence of an antiestrogen in vitro did not become senescent and resumed proliferation following palbociclib withdrawal.

11.2. Pharmacokinetics

Absorption: Increased with high-fat, high-calorie food

Distribution: Vd (mean): 2,583 L

Protein binding: ~85%

Metabolism: Extensively hepatic; Major pathways: Oxidation and sulfonation, primarily by CYP3A and sulfotransferase (SULT) enzyme SULT2A1; Minor pathways: Acylation and glucuronidation

Bioavailability: Mean absolute bioavailability: 46%

Half-life elimination: 29 ± 5 hours

Time to peak: 6 to 12 hours

Excretion: Feces (~74%, primarily as metabolites); Urine (~18%; primarily as metabolites)

12. HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

12.1.How supplied

CYBRIN® is available as hard gelatin capsules containing 75 mg ,100 mg and 125 mg of PALBOCICLIB. CYBRIN® is available as follows:

- 7 capsules of 75 mg CYBRIN® are in a blister and 3 blisters are packaged in a wallet and one wallet is packaged in one box. Each box contains 21 capsules.
- 7 capsules of 100 mg CYBRIN® are in a blister and 3 blisters are packaged in a wallet and one wallet is packaged in one box. Each box contains 21 capsules.
- 7 capsules of 125 mg CYBRIN® are in a blister and 3 blisters are packaged in a wallet and one wallet is packaged in one box. Each box contains 21 capsules.

12.2. Storage Conditions:

Store below 30°C (86°F). Keep away from light and moisture.

12.3. Handling and Disposal:

Care should be exercised in the handling of PALBOCICLIB. Any unused product should be disposed of in accordance with local requirements. Several guidelines on the subject have been published. References for some of these guidelines are as below:

- NIOSH Alert: Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. 2004. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2004-165.
- OSHA Technical Manual TED 1-0.15A, Section VI: Chapter 2. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. OSHA, 1999.
- American Society of Health-System Pharmacists. (2006) ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs. Am J HealthSyst Pharm. 2006; 63:1172-1193

Disclaimer: This leaflet was last approved in March 2019. This content should not be considered complete and may not include all the information needed to use PALBOCICLIB safely and effectively.

Last revision: March 2019

Manufacturing Authorization Holder &
Manufacturing Site: Nanoalvand Co.
Karaj-Alborz-Iran

W. 7th St.,Simin Dasht Industrial Area, Karaj, Alborz, Iran
TEL: +9826-36671187
Fax: +9826-36671187
E-mail: info@nanoalvand.com
URL: www.nanoalvand.com

97.12.15 01