

MONOGRAPHIE  
ET RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pf **IBRANCE**<sup>MD</sup>

Capsules de palbociclib  
Comprimés de palbociclib

dosés à 75, 100 et 125 mg

Inhibiteur de protéine kinase

Pfizer Canada SRI  
17300, autoroute Transcanadienne  
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Date de rédaction :  
30 octobre 2019

Numéro de contrôle de la présentation : 226755

M.D. de Pfizer Inc.  
Pfizer Canada SRI, licencié

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	16
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	19
SURDOSAGE .....	22
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	22
CONSERVATION ET STABILITÉ .....	27
PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT .....	27
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	27
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>29</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	29
ÉTUDES CLINIQUES.....	29
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	40
TOXICOLOGIE .....	42
RÉFÉRENCES .....	44
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS.....</b>	<b>46</b>

P:IBRANCE<sup>MD</sup>

Capsules de palbociclib  
Comprimés de palbociclib

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ**

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et teneur</b>	<b>Ingrédients non médicinaux d'importance clinique</b>
Orale	Capsules à 75, 100 et 125 mg	Lactose monohydraté <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section <b>FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b>.</i>
Orale	Comprimés à 75, 100 et 125 mg	Aucun <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section <b>FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</b>.</i>

**INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

IBRANCE (palbociclib) est indiqué pour le traitement des patients atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique avec présence de récepteurs hormonaux et absence du récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (RH+/HER2-) en association avec :

- un inhibiteur de l'aromatase, à titre de traitement endocrinien initial chez les femmes ménopausées ou chez les hommes;
- le fulvestrant, chez les patients dont la maladie a évolué après un traitement endocrinien antérieur. Les femmes en préménopause ou en péri-ménopause doivent également recevoir un analogue de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LH-RH).

L'efficacité clinique d'IBRANCE administré en association avec un inhibiteur de l'aromatase se fonde sur les bienfaits observés chez des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein au stade avancé et traitées par l'association IBRANCE-létrozole.

**Personnes âgées (≥ 65 ans)**

Dans le cadre de l'étude PALOMA-2, 181 (41 %) des 444 patientes qui ont reçu IBRANCE étaient âgées de 65 ans ou plus. En outre, 86 (25 %) des 347 patientes qui ont reçu l'association IBRANCE-fulvestrant étaient âgées de 65 ans ou plus. Dans l'ensemble, il n'y a pas eu de

différence entre ces patientes et les patientes plus jeunes pour ce qui est de l'innocuité et de l'efficacité d'IBRANCE, quelle que soit l'étude considérée. Cela dit, des épisodes d'anémie ont été signalés plus souvent chez les patientes traitées par l'association IBRANCE-létrozole qui avaient 65 ans ou plus que chez celles qui avaient moins de 65 ans. Ces épisodes ont été rapportés à des fréquences similaires chez les patientes traitées par l'association IBRANCE-fulvestrant qui avaient 65 ans ou plus et celles qui avaient moins de 65 ans.

### **Enfants (< 18 ans)**

L'innocuité et l'efficacité d'IBRANCE n'ont pas été évaluées chez les patients de moins de 18 ans (c'est-à-dire les enfants et les adolescents).

## **CONTRE-INDICATIONS**

- Les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de ce dernier ou à l'un des composants de son contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Mises en garde et précautions importantes**

Le traitement par IBRANCE (palbociclib) doit être prescrit et surveillé par un médecin qualifié qui a de l'expérience dans l'administration des antinéoplasiques.

L'effet suivant est un effet indésirable important qui a été observé dans les essais cliniques sur IBRANCE :

- Neutropénie (*voir Système hématopoïétique ci-dessous*)

## **Généralités**

### **Effets sur la capacité de conduire ou d'utiliser une machine**

Aucune étude n'a été menée sur les effets d'IBRANCE (palbociclib) sur la capacité de conduire ou de faire fonctionner des machines. Cela dit, étant donné que des accès de fatigue et des étourdissements ont été signalés durant le traitement par IBRANCE, les patients qui sont traités par ce médicament doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils prennent le volant ou qu'ils utilisent une machine.

### **Carcinogénèse et mutagénèse**

Une augmentation de l'incidence des tumeurs des cellules microgliales liées au palbociclib a été observée dans le système nerveux central de rats mâles; aucune néoplasie n'a cependant été relevée chez les rates ni chez les souris. La dose sans effet observé (DSEO) pour les effets carcinogènes du palbociclib chez le rat a été établie à environ 2 à 4 fois l'exposition clinique

chez l'humain, d'après l'aire sous la courbe (ASC). La pertinence pour l'humain de tels signes de néoplasie chez le rat mâle reste à confirmer (*voir TOXICOLOGIE, Carcinogénèse*).

## **Appareil cardiovasculaire**

### **Électrophysiologie cardiaque**

Les effets de l'association palbociclib-létrozole sur l'intervalle QTc (intervalle QT corrigé en fonction de la fréquence cardiaque) ont été évalués au moyen d'électrocardiogrammes (ECG) obtenus aux mêmes moments, qui ont permis d'évaluer les variations par rapport à la situation de départ chez 77 patientes atteintes d'un cancer du sein retenues pour une sous-étude axée sur les données électrocardiographiques dans le cadre de l'étude PALOMA-2. Les résultats de cette étude donnent à penser que le palbociclib à raison de 125 mg 1 fois par jour (selon un schéma 3/1), lorsqu'il est adjoint au létrozole, n'a pas d'effet important (c'est-à-dire > 20 ms) sur l'intervalle QTc (*voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE*).

## **Système hématopoïétique**

### **Neutropénie**

La neutropénie est l'effet indésirable qui a été signalé le plus souvent chez les patientes traitées par l'association IBRANCE-létrozole (80 %) et celles traitées par l'association IBRANCE-fulvestrant (83 %). Il y a eu des diminutions du nombre de neutrophiles de grade 3 chez à peu près la moitié des patientes traitées par IBRANCE et de grade 4 chez 5 % des patientes qui ont reçu IBRANCE en association avec le létrozole et 11 % de celles qui l'ont reçu en association avec le fulvestrant (*voir EFFETS INDÉSIRABLES*).

Le temps médian écoulé avant la survenue du premier épisode de neutropénie (tous grades confondus) a été de 15 jours, et la durée médiane des épisodes de neutropénie de grade  $\geq 3$ , de 7 jours.

Des cas de neutropénie fébrile ont été signalés chez 1,8 % des patientes traitées dans l'ensemble des études cliniques sur IBRANCE. Une (1) patiente qui recevait l'association IBRANCE-fulvestrant est décédée des suites d'un sepsis neutropénique. Les médecins doivent demander aux patients de leur signaler tout accès de fièvre dans les plus brefs délais.

Il faut effectuer un hémogramme avant l'instauration du traitement par IBRANCE, au début de chaque cycle, le 15<sup>e</sup> jour des deux premiers cycles, et selon les indications cliniques (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et examens de laboratoire*). En cas de neutropénie de grade 3 ou 4, il est recommandé de réduire la dose d'IBRANCE, d'interrompre le traitement ou de reporter la mise en route du cycle de traitement subséquent (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*). En présence d'une neutropénie de grade 3, on envisagera d'effectuer un autre hémogramme une semaine plus tard.

### **Autres paramètres hématologiques**

Des cas de diminution du nombre de leucocytes et de plaquettes ont été observés chez les patientes qui ont été traitées soit par l'association IBRANCE-létrozole, soit par l'association IBRANCE-fulvestrant. Par ailleurs, 24 % des patientes traitées par l'association IBRANCE-

létrazole et 30 % des patientes traitées par l'association IBRANCE-fulvestrant ont présenté une leucopénie de grade 3. On a également observé une baisse du taux d'hémoglobine et du nombre de lymphocytes chez certaines patientes qui ont reçu IBRANCE en association avec le létrazole (*voir EFFETS INDÉSIRABLES*).

Lors des études cliniques sur IBRANCE, la prise en charge des épisodes d'anémie et de leucopénie consistait habituellement en une interruption temporaire du traitement par IBRANCE et/ou en une réduction de la dose administrée. Il faut effectuer un hémogramme avant l'instauration du traitement par IBRANCE, au début de chaque cycle, le 15<sup>e</sup> jour des deux premiers cycles, et selon les indications cliniques (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et examens de laboratoire et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

### **Infections**

IBRANCE peut prédisposer certains patients aux infections. Des cas d'infection ont été signalés plus souvent par les patientes traitées par l'association IBRANCE-létrazole (60 %) et par les patientes traitées par l'association IBRANCE-fulvestrant (47 %) que par les patientes des groupes de comparaison correspondants (42 % et 31 %, respectivement). Des infections de grade  $\geq 3$  se sont déclarées chez 6 % des patientes qui ont reçu l'association IBRANCE-létrazole et chez 3 % des patientes qui ont reçu uniquement le létrazole. En tout, 3 % des patientes qui ont reçu l'association IBRANCE-fulvestrant ou l'association placebo-fulvestrant ont contracté une infection de grade  $\geq 3$ . Il faut surveiller les patients traités par IBRANCE en vue de déceler tout signe ou symptôme d'infection et instaurer le traitement médical qui s'impose, au besoin (*voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et examens de laboratoire*). Les médecins doivent être conscients du risque accru d'infection qui est associé à IBRANCE et doivent informer les patients auxquels ils prescrivent ce médicament de leur signaler tout accès de fièvre dans les plus brefs délais.

### **Appareil respiratoire**

Une pneumopathie interstitielle/pneumonite sévère, menaçant la vie ou mortelle peut survenir chez les patients traités par IBRANCE. Dans tous les essais cliniques (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3, n = 872), 0,6 % des patientes traitées par IBRANCE ont été atteintes d'une pneumopathie interstitielle/pneumonite tous grades confondus, et 0,1 %, d'une pneumopathie interstitielle/pneumonite de grade 3 ou 4.

Il convient de surveiller l'apparition de symptômes pulmonaires évoquant une pneumopathie interstitielle/pneumonite. Le cas échéant, il faut écarter les autres causes possibles, et les patients qui obtiennent un diagnostic de pneumopathie interstitielle/pneumonite liée au médicament doivent cesser définitivement de prendre IBRANCE.

### **Interactions médicament-médicament**

**Inhibiteurs de la CYP3A** : L'administration concomitante d'IBRANCE et d'un inhibiteur de la CYP3A (p. ex., clarithromycine, itraconazole, ritonavir, kétoconazole, pamplemousse ou jus de pamplemousse) peut accroître l'exposition au palbociclib. Par conséquent, il faut éviter d'utiliser

un inhibiteur puissant de la CYP3A en concomitance avec IBRANCE (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

**Substrats de la CYP3A :** L'administration concomitante d'IBRANCE et d'un substrat de la CYP3A est susceptible d'accroître l'exposition à ce substrat. En conséquence, la prudence s'impose lorsqu'IBRANCE est administré en concomitance avec un substrat de la CYP3A doté d'une marge thérapeutique étroite, comme l'alfentanil, la cyclosporine, la dihydroergotamine ou l'ergotamine (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

**Inducteurs de la CYP3A :** L'utilisation concomitante d'IBRANCE et d'inducteurs de la CYP3A (p. ex., inducteurs puissants de la CYP3A, tels que la rifampine, la carbamazépine, la phénytoïne et le millepertuis, et inducteurs modérés de la CYP3A, tels que la nafcilline, le bosentan et le modafinil) peut entraîner une diminution de la concentration plasmatique du palbociclib. Par conséquent, l'administration concomitante d'un inducteur puissant de la CYP3A est à proscrire chez les patients qui reçoivent IBRANCE (*voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

### **Fonction sexuelle et reproduction**

On ne dispose pas de données cliniques sur la fécondité chez l'humain. Dans les études non cliniques, le palbociclib n'a eu aucun effet sur le cycle estral, l'accouplement ou la fécondité chez les rates (*voir Populations particulières*). D'après les données non cliniques sur l'innocuité du palbociclib pour les tissus de l'appareil reproducteur masculin, le traitement par IBRANCE pourrait altérer la fécondité masculine (*voir TOXICOLOGIE, Toxicité pour la reproduction et le développement*). Par conséquent, les hommes doivent envisager le recours à une méthode de conservation du sperme avant d'entreprendre un traitement par IBRANCE. En raison du potentiel génotoxique du médicament, il faut également conseiller aux patients ayant une partenaire en âge de procréer d'utiliser des méthodes de contraception adéquates pendant le traitement par IBRANCE et pendant au moins 97 jours après la fin de celui-ci.

### **Populations particulières**

**Femmes enceintes :** Aucune étude adéquate et rigoureusement contrôlée sur IBRANCE n'a été menée auprès de femmes enceintes.

IBRANCE peut être nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré à la femme enceinte. Dans les études sur les animaux, le palbociclib s'est révélé fœtotoxique chez les rates et les lapines gravides (*voir TOXICOLOGIE*).

IBRANCE ne doit pas être utilisé durant la grossesse; par conséquent, s'il est prescrit à une femme qui est en âge de procréer, il faut avertir cette dernière d'éviter de devenir enceinte et lui conseiller d'utiliser des méthodes contraceptives adéquates pendant toute la durée du traitement et pendant au moins 21 jours après la fin de celui-ci. Les patientes qui deviennent enceintes durant le traitement doivent être informées des risques auxquels leur fœtus pourrait être exposé.

**Femmes qui allaitent :** On ne sait pas si le palbociclib est excrété dans le lait maternel, mais étant donné que de nombreux médicaments le sont et que le palbociclib pourrait entraîner de graves réactions indésirables chez l'enfant nourri au sein, il faut choisir entre l'allaitement et l'administration du palbociclib, tout en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère.

**Enfants (< 18 ans) :** L'efficacité et l'innocuité d'IBRANCE n'ont pas été évaluées chez les patients de moins de 18 ans (c'est-à-dire les enfants et les adolescents).

**Personnes âgées (≥ 65 ans) :** Une analyse pharmacocinétique populationnelle a été effectuée sur les données de 183 patients atteints de cancer âgés de 22 à 89 ans. Il n'y a pas eu de différence d'importance clinique entre les patients âgés de 65 ans ou plus et ceux de moins de 65 ans pour ce qui est de l'exposition au palbociclib. Chez les patientes traitées par l'association IBRANCE-létrozole, des épisodes d'anémie ont été signalés plus souvent chez les patientes de 65 ans ou plus que chez celles de moins de 65 ans. Chez les patientes traitées par l'association IBRANCE-fulvestrant, de tels épisodes ont été signalés à des fréquences similaires au sein de ces deux groupes d'âge.

**Insuffisance hépatique :** La pharmacocinétique du palbociclib a été étudiée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en présence d'insuffisance hépatique légère ou modérée (classes A et B de Child-Pugh). En cas d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh), la posologie recommandée d'IBRANCE est de 75 mg 1 fois par jour, selon un schéma 3/1 (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique*). On ne possède pas de données sur l'efficacité et l'innocuité d'IBRANCE chez des patients atteints d'un cancer du sein et présentant une insuffisance hépatique. Il faut surveiller les patients en vue de déceler tout signe d'effet toxique.

**Insuffisance rénale :** La pharmacocinétique du palbociclib a été étudiée chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en présence d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère. La pharmacocinétique du palbociclib n'a pas été étudiée chez des patients devant subir une hémodialyse (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique*). On ne possède pas de données sur l'efficacité et l'innocuité d'IBRANCE chez des patients atteints d'un cancer du sein et présentant une insuffisance rénale.

### **Surveillance et examens de laboratoire**

Il faut surveiller les patients qui sont traités par IBRANCE en vue de déceler tout signe ou symptôme de dépression médullaire et d'infection. Il peut être nécessaire de modifier la dose administrée en présence de tels signes/symptômes (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

Il faut effectuer un hémogramme avant l'instauration du traitement par IBRANCE, au début de chaque cycle, le 15<sup>e</sup> jour des deux premiers cycles, et selon les indications cliniques.



En présence d'une neutropénie de grade 3, on envisagera d'effectuer un autre hémogramme une semaine plus tard. Pour la prise en charge des épisodes de neutropénie de grade 3 ou 4, veuillez consulter les tableaux relatifs à la modification de la dose d'IBRANCE (*voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION*).

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

L'innocuité d'IBRANCE a été évaluée dans le cadre de deux études avec répartition aléatoire menées auprès de patientes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2-.

Les effets indésirables (tous grades confondus) qui ont été signalés le plus souvent ( $\geq 10\%$ ) chez les patientes ayant reçu le palbociclib en association avec un traitement endocrinien sont les suivants : neutropénie, leucopénie, infections, fatigue, nausées, anémie, stomatite, thrombocytopénie, diarrhée, alopecie, vomissements, diminution de l'appétit et éruption cutanée.

La plupart des patientes traitées par IBRANCE (palbociclib) ont présenté une dépression médullaire : plus de la moitié d'entre elles ont eu un épisode de neutropénie de grade 3 à un moment ou à un autre du traitement. Il y a eu moins d'épisodes de thrombocytopénie et d'anémie chez ces patientes. On peut s'attendre à voir apparaître une dépression médullaire à partir du 1<sup>er</sup> cycle de traitement.

### **Effets indésirables observés au cours des études cliniques**

*Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés à ceux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables associés à un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.*

Les effets indésirables sont classés par appareil, système ou organe, et selon leur fréquence et leur grade. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) et très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

### **Association IBRANCE-létrozole pour le traitement endocrinien initial de patientes atteintes d'un cancer du sein RE+/HER2- localement avancé ou métastatique (étude PALOMA-2)**

L'innocuité du traitement associant IBRANCE (125 mg par jour) au létrozole (2,5 mg par jour) a été comparée à celle de l'association placebo-létrozole lors de l'étude PALOMA-2. Les données présentées ci-dessous rendent compte des effets de l'exposition à IBRANCE chez 444 des 666 patientes atteintes d'un cancer du sein RE+/HER2- au stade avancé qui ont reçu au moins

une dose de l'association IBRANCE-létrozole durant l'étude PALOMA-2. Ces patientes avaient été réparties aléatoirement selon une proportion de 2:1 pour recevoir l'association IBRANCE-létrozole ou l'association placebo-létrozole. La durée médiane du traitement IBRANCE-létrozole a été de 19,8 mois, et celle du traitement placebo-létrozole, de 13,8 mois.

Des réductions de la dose d'IBRANCE pour cause d'effet indésirable (tous grades confondus) se sont imposées chez 36 % des patientes du groupe IBRANCE-létrozole. Aucune réduction de la dose de létrozole n'était permise pendant l'étude PALOMA-2.

Il a fallu mettre un terme au traitement pour cause d'effet indésirable chez 43 (10 %) des 444 patientes traitées par l'association IBRANCE-létrozole et chez 13 (6 %) des 222 patientes qui ont reçu l'association placebo-létrozole. Les effets indésirables ayant entraîné un arrêt permanent du traitement des patientes sous IBRANCE-létrozole étaient la neutropénie (1 %) et l'élévation du taux d'alanine aminotransférase (0,7 %).

Les effets indésirables (tous grades confondus) qui ont été signalés le plus souvent ( $\geq 10\%$ ) dans le groupe IBRANCE-létrozole sont les suivants, en ordre décroissant de fréquence : neutropénie, infections, leucopénie, fatigue, nausées, alopecie, stomatite, diarrhée, anémie, éruption cutanée, asthénie, thrombocytopénie, vomissements, diminution de l'appétit, sécheresse de la peau, pyrexie et dysgueusie.

Les effets indésirables graves qui ont été rapportés le plus souvent ( $\geq 1\%$ ) par les patientes qui ont reçu l'association IBRANCE-létrozole sont les infections (20 %) et la neutropénie fébrile (2 %).

Les effets indésirables ( $\geq 5\%$ ) signalés par les patientes traitées par l'association IBRANCE-létrozole ou placebo-létrozole lors de l'étude PALOMA-2 sont énumérés au tableau 1.

**Tableau 1. Effets indésirables signalés lors de l'étude PALOMA-2 (à une fréquence  $\geq 5\%$  dans le groupe IBRANCE-létozole)**

Effet indésirable	IBRANCE-létozole (N = 444)			Placebo-létozole (N = 222)		
	Tous grades confondus %	Grade 3 %	Grade 4 %	Tous grades confondus %	Grade 3 %	Grade 4 %
Troubles sanguins et lymphatiques						
Neutropénie <sup>a</sup>	80	56	10	6	1	1
Leucopénie <sup>b</sup>	39	24	1	2	0	0
Anémie <sup>c</sup>	24	5	< 1	9	2	0
Thrombocytopénie <sup>d</sup>	16	1	< 1	1	0	0
Troubles oculaires						
Augmentation du larmoiement	6	0	0	1	0	0
Troubles gastro-intestinaux						
Stomatite <sup>e</sup>	30	1	0	14	0	0
Nausées	35	< 1	0	26	2	0
Diarrhée	26	1	0	19	1	0
Vomissements	16	1	0	17	1	0
Effets généraux ou réactions au point d'administration						
Fatigue	37	2	0	28	1	0
Asthénie	17	2	0	12	0	0
Pyrexie	12	0	0	9	0	0
Infections et infestations						
Infections <sup>f,g</sup>	60	6	1	42	3	0
Investigations						
Élévation du taux d'alanine aminotransférase	10	2	< 1	4	0	0
Élévation du taux d'aspartate aminotransférase	10	3	0	5	1	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Diminution de l'appétit	15	1	0	9	0	0
Troubles du système nerveux						
Dysgueusie	10	0	0	5	0	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux						
Épistaxis	9	0	0	6	0	0
Atteintes cutanées et sous-cutanées						
Alopécie	33	s. o.	s. o.	16	s. o.	s. o.
Éruption cutanée <sup>h</sup>	18	1	0	12	1	0
Sécheresse de la peau	12	0	0	6	0	0

Grades établis selon les critères CTCAE 4.0.

CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; N = nombre de patientes; s. o. = sans objet

<sup>a</sup> Neutropénie : neutropénie et diminution du nombre de neutrophiles

<sup>b</sup> Leucopénie : leucopénie et diminution du nombre de globules blancs

<sup>c</sup> Anémie : anémie, diminution de l'hématocrite et diminution du taux d'hémoglobine

<sup>d</sup> Thrombocytopénie : diminution du nombre de plaquettes et thrombocytopénie

<sup>e</sup> Stomatite : stomatite aphteuse, chéilite, glossite, glossodynie, ulcération buccale, inflammation des muqueuses, douleur buccale, gêne oropharyngée, douleur oropharyngée et stomatite

<sup>f</sup> Les infections englobent toutes les manifestations désignées par les termes privilégiés de la catégorie « Infections et infestations » de la classification par appareil, système ou organe qui ont été signalées.

<sup>g</sup> Infections les plus fréquentes (> 1 %) : rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures, infection urinaire, herpès buccal, sinusite, rhinite, bronchite, grippe, pneumonie, gastroentérite, conjonctivite, zona, pharyngite, cellulite, cystite, infection des voies respiratoires inférieures, infection dentaire, gingivite, infection de la peau, gastroentérite virale, infection des voies respiratoires, infection virale des voies respiratoires et folliculite

<sup>h</sup> Éruption cutanée englobe les termes privilégiés suivants : éruption cutanée, éruption maculopapuleuse, éruption prurigineuse, éruption érythémateuse, éruption papuleuse, dermatite, dermatite acnéiforme et éruption toxique cutanée.

## Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

D'autres effets indésirables se sont produits chez < 5 % des patientes du groupe IBRANCE-létrozole lors de l'étude PALOMA-2; il s'agissait de la sécheresse oculaire (4,1 %), de la vision brouillée (3,6 %) et de la neutropénie fébrile (2,5 %).

## Résultats hématologiques et biochimiques anormaux

**Tableau 2. Anomalies des résultats d'analyses de l'étude PALOMA-2**

Anomalies des résultats d'analyse	IBRANCE-létrozole (N = 444)			Placebo-létrozole (N = 222)		
	Tous grades confondus %	Grade 3 %	Grade 4 %	Tous grades confondus %	Grade 3 %	Grade 4 %
Diminution du nombre de globules blancs	97	35	1	25	1	0
Diminution du nombre de neutrophiles	95	56	12	20	1	1
Anémie	78	6	0	42	2	0
Diminution du nombre de plaquettes	63	1	1	14	0	0
Élévation du taux d'aspartate aminotransférase	52	3	0	34	1	0
Élévation du taux d'alanine aminotransférase	43	2	< 1	30	0	0

N = nombre de patientes

## Association IBRANCE-fulvestrant pour le traitement de patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- localement avancé ou métastatique dont la maladie a évolué à la suite d'un traitement endocrinien antérieur (étude PALOMA-3)

L'innocuité du traitement associant IBRANCE (125 mg par jour) au fulvestrant (500 mg) a été évaluée dans le cadre d'une étude comparative de phase III avec répartition aléatoire (étude PALOMA-3) qui visait à la comparer à celle d'un traitement associant un placebo au fulvestrant. Les données présentées ci-dessous rendent compte des effets de l'exposition à IBRANCE chez 345 des 517 patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique RH+/HER2- qui ont reçu au moins une dose de ce médicament au cours de l'étude PALOMA-3. Les patientes avaient été réparties aléatoirement selon une proportion de 2:1 pour recevoir l'association IBRANCE-fulvestrant ou l'association placebo-fulvestrant.

Les effets indésirables (tous grades confondus) qui ont été signalés le plus souvent ( $\geq 10\%$ ) dans le groupe IBRANCE-fulvestrant sont les suivants : neutropénie, leucopénie, infections, fatigue, nausées, anémie, stomatite, céphalées, diarrhée, thrombocytopénie, constipation, vomissements, alopecie, éruption cutanée, diminution de l'appétit et pyrexie.

Les effets indésirables graves qui ont été signalés le plus souvent par les patientes traitées par l'association IBRANCE-fulvestrant ont été les infections (3 %), la pyrexie (1 %), la neutropénie (1 %) et l'embolie pulmonaire (1 %).

Le tableau 3 fait état des effets indésirables signalés chez les patientes qui ont reçu l'association IBRANCE-fulvestrant ou l'association placebo-fulvestrant dans le cadre de l'étude PALOMA-3.

### **Abandon du traitement et réduction de la dose motivés par des manifestations indésirables**

Des cas de réduction de la dose d'IBRANCE motivée par un effet indésirable de tous grades ont été observés chez 36 % des patientes traitées par l'association IBRANCE-fulvestrant. Aucune réduction de la dose de fulvestrant n'était permise dans le cadre de l'étude PALOMA-3.

En tout, 19 (6 %) des 345 patientes ayant reçu l'association IBRANCE-fulvestrant et 6 (3 %) des 172 patientes ayant reçu l'association placebo-fulvestrant ont abandonné définitivement leur traitement en raison d'un effet indésirable. Les effets indésirables qui ont mené à l'abandon définitif du traitement associant IBRANCE au fulvestrant étaient la fatigue (0,6 %), les infections (0,6 %) et la thrombocytopénie (0,6 %).

Le tableau 3 ci-dessous présente les manifestations indésirables qui sont survenues en cours de traitement dans le groupe IBRANCE-fulvestrant (durée médiane du traitement : environ 5 mois) et dans le groupe placebo-fulvestrant (durée médiane du traitement : environ 4 mois).

**Tableau 3. Manifestations indésirables\* signalées (à une fréquence  $\geq 5\%$  dans le groupe IBRANCE) dans le groupe IBRANCE-fulvestrant et le groupe placebo-fulvestrant de l'étude PALOMA-3**

Effet indésirable	IBRANCE-fulvestrant (N = 345)			Placebo-fulvestrant (N = 172)		
	Tous grades confondus %	Grade 3 %	Grade 4 %	Tous grades confondus %	Grade 3 %	Grade 4 %
Troubles sanguins et lymphatiques						
Neutropénie <sup>a</sup>	79	53	9	4	0	< 1
Leucopénie <sup>b</sup>	46	25	< 1	4	0	1
Anémie <sup>c</sup>	26	3	0	10	2	0
Thrombocytopénie <sup>d</sup>	19	2	< 1	0	0	0
Troubles gastro-intestinaux						
Nausées	29	0	0	26	< 1	0
Stomatite <sup>e</sup>	25	< 1	0	11	0	0
Diarrhée	19	0	0	17	< 1	0
Constipation	17	0	0	14	0	0
Vomissements	15	< 1	0	12	< 1	0
Douleur abdominale	6	< 1	0	5	0	0
Effets généraux ou réactions au point d'administration						
Fatigue	38	2	0	27	1	0
Asthénie	7	0	0	5	1	0
Pyrexie	9	< 1	0	4	0	0
Œdème périphérique	8	0	0	5	0	0
Infections et infestations						
Infections <sup>f</sup>	34	1	< 1	24	2	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition						
Diminution de l'appétit	13	< 1	0	8	0	0
Troubles du système nerveux						
Céphalées	21	< 1	0	17	0	0
Dysgueusie	6	0	0	2	0	0
Étourdissements	11	< 1	0	9	0	0
Troubles psychiatriques						
Insomnie	11	< 1	0	7	0	0
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux						
Épistaxis	6	0	0	1	0	0
Toux	13	0	0	11	0	0
Dyspnée	7	0	0	4	0	0
Atteintes cutanées et sous-cutanées						
Alopécie	15	s. o.	s. o.	6	s. o.	s. o.
Éruption cutanée <sup>g</sup>	14	< 1	0	5	0	0
Investigations (classification par appareil, système ou organe)						
Élévation du taux d'aspartate aminotransférase	6	2	0	5	1	0

\* Manifestations indésirables signalées à une fréquence  $\geq 5\%$  dans le groupe IBRANCE et supérieure à celle observée dans le groupe placebo.

Grade établi selon les critères CTCAE 4.0.

CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; N = nombre de patientes; s. o. = sans objet

<sup>a</sup> Neutropénie : neutropénie et diminution du nombre de neutrophiles

<sup>b</sup> Leucopénie : leucopénie et diminution du nombre de globules blancs

<sup>c</sup> Anémie : anémie, diminution du taux d'hémoglobine et diminution de l'hématocrite

<sup>d</sup> Thrombocytopénie : thrombocytopénie et diminution du nombre de plaquettes

<sup>e</sup> Stomatite : stomatite aphteuse, chéilite, glossite, glossodynie, ulcération buccale, inflammation des muqueuses, douleur buccale, gêne oropharyngée, douleur oropharyngée, stomatite

<sup>f</sup> Les infections englobent toutes les manifestations désignées par les termes privilégiés de la catégorie « Infections et infestations » de la classification par appareil, système ou organe qui ont été signalées.

<sup>g</sup> Éruption cutanée : éruption cutanée, éruption maculopapuleuse, éruption prurigineuse, éruption érythémateuse, éruption papuleuse, dermatite, dermatite acnéiforme et éruption toxique cutanée

### Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

D'autres effets indésirables sont survenus à une fréquence globale  $< 5\%$  chez les patientes qui ont reçu l'association IBRANCE-fulvestrant dans le cadre de l'étude PALOMA-3 : sécheresse de la peau (4,9 %), vision brouillée (4,9 %), élévation du taux d'alanine aminotransférase (4,6 %), augmentation du larmolement (4,3 %), sécheresse oculaire (2,9 %) et neutropénie fébrile (0,6 %).

### Résultats hématologiques et biochimiques anormaux

**Tableau 4. Incidence des anomalies dans les résultats hématologiques dans le groupe IBRANCE-fulvestrant et dans le groupe placebo-fulvestrant de l'étude PALOMA-3**

Anomalies des résultats d'analyse	IBRANCE-fulvestrant (N = 345)			Placebo-fulvestrant (N = 172)		
	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4	Tous grades confondus	Grade 3	Grade 4
	%	%	%	%	%	%
Diminution du nombre de globules blancs	98	40	1	22	0	< 1
Diminution du nombre de neutrophiles	95	53	9	11	0	1
Anémie	76	3	0	36	2	0
Diminution du nombre de plaquettes	57	2	1	8	0	0

N = nombre de patientes

Les dernières données d'innocuité pour les patientes du groupe IBRANCE-fulvestrant, qui sont fondées sur une prolongation d'environ 6 mois de la durée médiane du traitement, concordaient de manière générale avec les marges d'innocuité décrites dans les tableaux 3 et 4. Aucun nouveau problème d'innocuité n'a été décelé.

## Données recueillies après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été recensés après l'autorisation de mise en marché d'IBRANCE. Comme ces effets sont déclarés volontairement par une population de taille incertaine, leur fréquence et leur lien causal avec l'exposition au médicament ne peuvent pas toujours être établis avec certitude.

*Affections respiratoires* : pneumopathie interstitielle/pneumonie non infectieuse, dont des cas ayant entraîné la mort.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

Le palbociclib est un substrat et un faible inhibiteur de la CYP3A. C'est aussi un substrat modéré de la glycoprotéine P (P-gp) *in vitro*. Des interactions médicamenteuses ont été observées lors de l'administration concomitante d'IBRANCE (palbociclib) et d'un inhibiteur puissant de la CYP3A ou d'un inducteur puissant de la CYP3A. L'hydrosolubilité du palbociclib dépend du pH. Des interactions médicamenteuses ont également été observées lorsque les capsules IBRANCE ont été administrées en concomitance avec un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) à jeun; elles étaient limitées lorsque les capsules IBRANCE et les IPP ont été pris avec des aliments. La consommation d'aliments avec les capsules IBRANCE a réduit la variabilité de l'exposition au palbociclib. L'administration de comprimés IBRANCE avec un IPP chez des sujets à jeun n'a pas eu d'effet sur l'absorption du palbociclib. *In vitro*, le palbociclib n'inhibe pas les isoenzymes 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 et 2D6 du cytochrome P450 (CYP), et il n'est pas un inducteur des isoenzymes CYP1A2, 2B6, 2C8 et 3A4 lorsqu'il est utilisé à des concentrations qui sont pertinentes sur le plan clinique.

### Interactions médicament-médicament

#### Médicaments pouvant accroître la concentration plasmatique du palbociclib

***Inhibiteurs de la CYP3A*** : Selon une étude menée auprès de 12 sujets sains, l'administration concomitante de multiples doses d'itraconazole (200 mg par jour) et d'une dose unique de 125 mg d'IBRANCE accroît l'exposition totale au palbociclib ( $ASC$ ,  $ASC_{inf}$ ) d'environ 87 % et l'exposition maximale ( $C_{max}$ ) à cet agent d'environ 34 %, comparativement à l'administration en monothérapie d'une dose unique de 125 mg d'IBRANCE. Par conséquent, il faut éviter l'emploi concomitant d'IBRANCE et d'inhibiteurs puissants de la CYP3A, dont les suivants : clarithromycine, indinavir, itraconazole, kétoconazole, lopinavir, néfazodone, nelfinavir, posaconazole, ritonavir, saquinavir, télaprévir, télithromycine, voriconazole, et pamplemousse ou jus de pamplemousse.

#### Médicaments pouvant diminuer la concentration plasmatique du palbociclib

***Inducteurs de la CYP3A*** : Une étude réalisée auprès de 14 sujets sains indique que l'administration concomitante de multiples doses de 600 mg de rifampine (un inducteur puissant



de la CYP3A) et d'une dose unique de 125 mg d'IBRANCE entraîne des diminutions de 85 % et de 70 % de l'ASC<sub>inf</sub> et de la C<sub>max</sub> du palbociclib, comparativement à l'administration en monothérapie d'une dose unique de 125 mg d'IBRANCE. Par conséquent, il faut éviter l'emploi concomitant d'IBRANCE et d'inducteurs puissants de la CYP3A, dont les suivants : carbamazépine, enzalutamide, phénytoïne, rifampine et millepertuis.

Selon les données d'une étude sur les interactions médicamenteuses menée auprès de sujets sains (N = 14), l'administration concomitante de multiples doses quotidiennes de 400 mg de modafinil (un inducteur modéré de la CYP3A) et d'une dose unique de 125 mg d'IBRANCE entraîne des diminutions de 32 % et de 11 % de l'ASC<sub>inf</sub> et de la C<sub>max</sub> du palbociclib, comparativement à l'administration en monothérapie d'une dose unique de 125 mg d'IBRANCE. Dans les cas où il est impossible d'éviter l'utilisation concomitante d'IBRANCE et d'un inducteur modéré de la CYP3A (p. ex., bosentan, éfavirenz, étravirine, modafinil ou nafcilline), il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie d'IBRANCE.

### *Médicaments élevant le pH gastrique*

*Capsules* : Une étude menée auprès de sujets sains a révélé que l'administration concomitante d'une seule capsule IBRANCE à 125 mg d'IBRANCE et de multiples doses de rabéprazole (un IPP) avec des aliments entraîne une diminution de 41 % de la C<sub>max</sub> du palbociclib, mais qu'elle a des effets limités sur l'ASC<sub>inf</sub> de cet agent (diminution de 13 %), comparativement à l'administration en monothérapie d'une seule capsule IBRANCE à 125 mg. Les effets des antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> et des antiacides à action locale sur l'exposition au palbociclib après la consommation d'aliments devraient être minimes, étant donné que leurs effets sur le pH gastrique sont moindres que ceux des IPP.

Selon les données d'une autre étude menée auprès de sujets sains, l'administration concomitante, à jeun, d'une seule capsule IBRANCE à 125 mg et de multiples doses de rabéprazole (un IPP) entraîne une diminution de 62 % et de 80 % de l'ASC<sub>inf</sub> et de la C<sub>max</sub> du palbociclib, comparativement à l'administration en monothérapie d'une seule capsule IBRANCE à 125 mg.

Les capsules IBRANCE doivent être prises avec de la nourriture.

*Comprimés* : Une étude menée auprès de sujets sains a révélé que l'administration concomitante d'un seul comprimé IBRANCE à 125 mg et de multiples doses de rabéprazole (un IPP) chez des sujets à jeun n'avait aucun effet sur la vitesse et l'ampleur de l'absorption du palbociclib comparativement à l'administration en monothérapie d'un seul comprimé IBRANCE à 125 mg. L'effet de l'administration concomitante d'un seul comprimé IBRANCE à 125 mg et de multiples doses de rabéprazole avec des aliments n'a pas été évalué dans le cadre d'études cliniques.

Les effets des antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> et des antiacides à action locale sur l'exposition au palbociclib devraient être minimes, étant donné que leurs effets sur le pH gastrique sont moins importants que ceux des IPP.

## Médicaments dont la concentration plasmatique peut être modifiée par le palbociclib

**Substrats de la CYP3A :** Chez l'humain, à l'état d'équilibre, le palbociclib (125 mg par jour) est un faible inhibiteur de la CYP3A, dont les effets sont fonction du temps. Une étude menée auprès de 26 sujets sains a démontré que lors de l'administration du midazolam en concomitance avec de multiples doses d'IBRANCE, l' $ASC_{inf}$  et la  $C_{max}$  du midazolam augmentent de 61 % et de 37 %, respectivement, comparativement à lorsqu'il est administré en monothérapie.

Durant le traitement par IBRANCE, il peut être nécessaire de réduire la dose de substrats de la CYP3A sensibles qui sont dotés d'une marge thérapeutique étroite (p. ex., alfentanil, cyclosporine, dihydroergotamine, ergotamine, évérolimus, fentanyl, pimozide, quinidine, sirolimus et tacrolimus), étant donné que l'exposition à ces agents est susceptible d'augmenter lorsqu'ils sont utilisés en concomitance avec IBRANCE.

### Analogues de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LH-RH)

Les données d'une étude clinique menée auprès de patientes atteintes d'un cancer du sein indiquent qu'il n'y a pas eu d'interactions médicamenteuses d'importance clinique entre le palbociclib et la goséréline lorsque ces deux médicaments ont été administrés en même temps. Aucune étude n'a été menée sur les interactions médicament-médicament entre le palbociclib et les autres analogues de la LH-RH.

### Études in vitro sur les protéines de transport

Des évaluations in vitro indiquent qu'il est peu probable que le palbociclib inhibe l'activité des molécules de transport suivantes lorsqu'il est utilisé à des concentrations qui sont pertinentes sur le plan clinique : la glycoprotéine P (P-gp), la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP), les transporteurs d'anions organiques OAT1 et OAT3, les transporteurs de cations organiques OCT1 et OCT2, et les polypeptides transporteurs d'anions organiques OATP1B1 et OATP1B3.

Les études in vitro démontrent que le palbociclib n'est pas un substrat d'OATP1B1 ou d'OATP1B3.

### **Interactions médicament-aliment**

Le pamplemousse, le jus de pamplemousse et les produits qui contiennent de l'extrait de pamplemousse peuvent faire augmenter la concentration plasmatique du palbociclib et sont donc à éviter.

**Capsules :** Les effets de la consommation d'aliments sur l'exposition au palbociclib après l'administration de capsules IBRANCE ont été évalués chez des sujets sains. L' $ASC_{inf}$  et la  $C_{max}$  du palbociclib qui ont été observées lorsque les capsules IBRANCE ont été administrées après un jeûne nocturne ont augmenté respectivement de 21 % et de 38 % lorsqu'elles ont été administrées avec des aliments riches en matières grasses, de 12 % et de 27 % lorsqu'elles ont été administrées avec des aliments pauvres en matières grasses, et de 13 % et de 24 % lorsque des aliments ayant une teneur modérée en matières grasses ont été ingérés 1 heure avant et 2 heures après l'administration de capsules IBRANCE. Par ailleurs, la consommation d'aliments a significativement réduit les variabilités interindividuelle et intra-individuelle de l'exposition au palbociclib. Il apparaît donc d'après ces résultats que les capsules IBRANCE doivent être prises avec des aliments.

*Comprimés* : Les effets de la consommation d'aliments sur l'exposition au palbociclib après l'administration de comprimés IBRANCE ont été évalués chez des sujets sains. L'ASC<sub>inf</sub> et la C<sub>max</sub> du palbociclib qui ont été observées lorsque les comprimés IBRANCE ont été administrés après un jeûne nocturne ont augmenté respectivement de 22 % et de 26 % lorsque les comprimés IBRANCE ont été administrés avec un repas riche en matières grasses et en calories, et de 9 % et de 10 % lorsqu'ils ont été administrés avec un repas ayant une teneur modérée en matières grasses et une teneur standard en calories. La consommation d'aliments n'a pas eu d'effet significatif sur la variabilité de l'exposition au palbociclib après l'administration de comprimés IBRANCE. Il apparaît donc d'après ces résultats que les comprimés IBRANCE peuvent être pris avec ou sans aliments.

### **Interactions médicament- plante médicinale**

On n'a pas établi si le palbociclib interagissait avec des plantes médicinales. Le millepertuis commun (*Hypericum perforatum*) est un inducteur de la CYP3A4 et de la CYP3A5 susceptible d'abaisser la concentration plasmatique du palbociclib et est donc à éviter.

### **Interactions du médicament sur les examens de laboratoire**

Les effets d'IBRANCE sur les résultats des épreuves de laboratoire n'ont pas été étudiés.

### **Interactions du médicament sur le mode de vie**

Les effets d'IBRANCE sur le mode de vie n'ont pas été étudiés.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

Les femmes en préménopause ou en périménopause qui suivent un traitement associant IBRANCE au fulvestrant doivent également recevoir un traitement par un analogue de la LH-RH conformément aux pratiques cliniques ayant cours à l'échelle locale.

### **Posologie recommandée et ajustement posologique**

La posologie recommandée pour le traitement par IBRANCE (palbociclib) est de 1 capsule ou de 1 comprimé de 125 mg pris par voie orale, 1 fois par jour, pendant 21 jours consécutifs, suivis de 7 jours de repos, ce qui constitue un cycle complet de 28 jours.

Les capsules IBRANCE doivent être prises avec des aliments.

Les comprimés IBRANCE peuvent être pris avec ou sans nourriture.

Les professionnels de la santé doivent rappeler le mode d'administration approprié (avec des aliments) lorsqu'ils remettent des capsules aux patients, vu que les directives posologiques diffèrent pour les comprimés et les capsules quant à la consommation d'aliments.

Il faut conseiller aux patients de prendre IBRANCE à peu près à la même heure tous les jours.

Il convient de poursuivre le traitement tant que le patient en retire des bienfaits cliniques.

IBRANCE est utilisé en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou le fulvestrant. Pour obtenir des directives posologiques complètes pour l'inhibiteur de l'aromatase choisi ou le fulvestrant, veuillez consulter leurs monographies respectives.

La prise en charge de certains effets indésirables peut nécessiter une interruption / un report du traitement et/ou une réduction de la dose administrée, ou encore l'abandon définitif du traitement, conformément aux schémas de réduction de la dose présentés aux tableaux 5, 6 et 7.

**Tableau 5. Modifications de la dose d'IBRANCE recommandées en cas de manifestations indésirables**

Modification	Dose
Dose initiale recommandée	125 mg/jour
Première réduction de la dose	100 mg/jour
Deuxième réduction de la dose	75 mg/jour*

\* Si la posologie de 75 mg/jour ne convient pas et qu'une troisième réduction de la dose s'avère nécessaire, il faut abandonner le traitement par le palbociclib.

**Tableau 6. Modification de la dose d'IBRANCE et prise en charge associée – Effets toxiques hématologiques<sup>a</sup>**

Effectuer un hémogramme avant l'instauration du traitement par IBRANCE, au début de chaque cycle, le 15 <sup>e</sup> jour des deux premiers cycles, et selon les indications cliniques.	
Chez les patients qui ont subi une neutropénie ne dépassant pas le grade 1 ou 2 au cours des six premiers cycles, effectuer un hémogramme avant le début de chaque troisième cycle lors des cycles subséquents, et selon les indications cliniques.	
Grade selon les critères CTCAE	Modifications de la dose
Grade 1 ou 2	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Grade 3	<p><u>1<sup>er</sup> jour du cycle :</u> Interrompre le traitement par IBRANCE, effectuer un autre hémogramme dans la semaine qui suit. Dès que l'anomalie a rétrogradé à un grade <math>\leq 2</math>, entreprendre le cycle suivant à la <i>même dose</i>.</p> <p><u>15<sup>e</sup> jour des 2 premiers cycles :</u> En cas d'anomalie de grade 3 au 15<sup>e</sup> jour, poursuivre le traitement par IBRANCE à la même dose pour terminer le cycle et effectuer un autre hémogramme le 22<sup>e</sup> jour. En cas d'anomalie de grade 4 au 22<sup>e</sup> jour, voir la modification relative au grade 4 recommandée ci-dessous.</p> <p>Envisager une réduction de la dose si le rétablissement du nombre de neutrophiles tarde (&gt; 1 semaine) ou en cas de récurrence d'une</p>

	neutropénie de grade 3 au 1 <sup>er</sup> jour d'un cycle subséquent.
Neutropénie de grade 3 <sup>b</sup> associée à une infection et/ou à de la fièvre (température $\geq 38,5$ °C)	<p><u>À n'importe quel stade du traitement :</u>  Interrompre le traitement par IBRANCE jusqu'à ce que l'anomalie ait rétrocedé à un grade <math>\leq 2</math>.  Reprendre le traitement à la <i>dose inférieure la plus proche</i>.</p>
Grade 4	<p><u>À n'importe quel stade du traitement :</u>  Interrompre le traitement par IBRANCE jusqu'à ce que l'anomalie ait rétrocedé à un grade <math>\leq 2</math>.  Reprendre le traitement à la <i>dose inférieure la plus proche</i>.</p>

Grades établis selon les critères CTCAE4.0.

CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; LIN = limite inférieure de la normale; NAN = nombre absolu de neutrophiles

<sup>a</sup> Ce tableau s'applique à tous les effets indésirables hématologiques, à l'exception de la lymphopénie (sauf si elle est associée à des manifestations cliniques, comme une infection opportuniste).

<sup>b</sup> Grade 1 : NAN = < LIN - 1 500/mm<sup>3</sup>; grade 2 : NAN = 1 000 - < 1 500/mm<sup>3</sup>; grade 3 : NAN = 500 - < 1 000/mm<sup>3</sup>; grade 4 : NAN < 500/mm<sup>3</sup>

**Tableau 7. Modification de la dose d'IBRANCE et prise en charge associée – Effets toxiques non hématologiques**

Grade selon les critères CTCAE	Modifications de la dose
Grade 1 ou 2	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
Effet toxique non hématologique de grade $\geq 3$ (s'il persiste malgré un traitement médical)	<p>Interrompre le traitement jusqu'à ce que les symptômes aient rétrocedé à :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• un grade <math>\leq 1</math>;</li> <li>• un grade <math>\leq 2</math> (si on estime qu'ils ne représentent pas un risque pour le patient)</li> </ul> <p>Reprendre le traitement à la dose inférieure la plus proche.</p>

Grade établi selon les critères CTCAE4.0.

CTCAE : *Common Terminology Criteria for Adverse Events*

Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose en fonction de l'âge, du sexe ou du poids (*voir Populations particulières*).

### Dose oubliée

Si le patient vomit ou qu'il oublie une dose, il ne doit pas prendre une dose supplémentaire ce jour-là : il doit simplement prendre la dose suivante selon l'horaire habituel. Les capsules ou les comprimés IBRANCE doivent être avalés entiers (sans que les capsules soient mâchées, écrasées ou ouvertes, ou que les comprimés soient coupés au préalable). Il ne faut pas ingérer de capsules

ou de comprimés qui sont brisés ou fendus, ou qui ont été altérés de quelque autre manière que ce soit.

### **Populations particulières**

**Insuffisance hépatique** : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en présence d'une insuffisance hépatique légère ou modérée (classes A et B de Child-Pugh). En cas d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh), la posologie recommandée d'IBRANCE est de 75 mg 1 fois par jour, selon un schéma 3/1 (*voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique*).

**Insuffisance rénale** : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (clairance de la créatinine [ClCr]  $\geq$  15 mL/min). On ne dispose pas de données sur des patients qui doivent subir une hémodialyse (*voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique*).

### **SURDOSAGE**

On ne connaît aucun antidote d'IBRANCE (palbociclib). Le traitement du surdosage par IBRANCE consiste en des mesures générales de soutien.

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

Le palbociclib est une petite molécule qui inhibe de manière sélective et réversible les kinases dépendantes des cyclines (CDK) 4 et 6. La cycline D et les kinases CDK4 et CDK6 interviennent en aval de nombreuses voies de signalisation sous-jacentes à la prolifération cellulaire. En bloquant l'activité du complexe cycline D-CDK4/CDK6, le palbociclib inhibe la phosphorylation de la protéine du rétinoblastome (pRb), ce qui empêche le cycle cellulaire de passer de la phase G<sub>1</sub> à la phase S. Dans un échantillon de lignées de cellules de cancer du sein ayant des profils moléculaires bien particuliers, l'efficacité du palbociclib a été maximale sur les lignées de cellules luminales RE+, en particulier sur celles qui étaient caractérisées par une surexpression des gènes codant pour la pRb et la cycline D<sub>1</sub> et par une sous-expression du gène *p16*. Lorsque le palbociclib a été associé à des antiestrogènes dans des modèles de cancer du sein RE+, l'inhibition de la prolifération cellulaire et l'induction de la sénescence cellulaire qu'il entraîne se sont accentuées.

## Pharmacodynamie

### Électrophysiologie cardiaque

L'effet de l'association palbociclib-létozole sur l'intervalle QTc (intervalle QT corrigé en fonction de la fréquence cardiaque) a été évalué au moyen d'électrocardiogrammes (ECG) obtenus aux mêmes moments qui ont permis d'évaluer la variation entre le début de l'étude et 5 moments de l'intervalle posologique, à l'état d'équilibre, chez 77 patientes atteintes de cancer du sein. L'analyse du lien entre l'exposition et la réponse a révélé une légère corrélation linéaire positive entre l'intervalle QTcF (intervalle QT corrigé avec la formule de Fridericia) et la concentration de palbociclib; l'intervalle QTcF a augmenté en moyenne de 4,14 ms à la C<sub>max</sub> moyenne du palbociclib à l'état d'équilibre, et la borne supérieure de l'IC unilatéral à 95 % était < 7 ms. Après le début de l'étude, on n'a observé chez aucune patiente un intervalle QTcF maximal moyen absolu ≥ 480 ms ni une élévation de l'intervalle QTcF ≥ 60 ms par rapport à la valeur initiale (des ECG obtenus au même moment) durant la période d'évaluation de l'intervalle QTc. La proportion de patientes chez qui les paramètres de l'intervalle QTc avaient varié de 30 à 60 ms depuis le début de l'étude était comparable dans les groupes palbociclib-létozole et placebo-létozole. À la lumière de ces données, il semble que le palbociclib, à la posologie recommandée de 125 mg par jour, lorsqu'il est adjoint au létozole, n'ait eu aucun effet important (> 20 ms) sur l'intervalle QTc.

## Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques du palbociclib ont été mesurés chez des patients porteurs de tumeurs solides, y compris des patientes atteintes d'un cancer du sein avancé, et chez des sujets sains. Le tableau 8 fait état des paramètres pharmacocinétiques du palbociclib et du létozole qui ont été observés dans l'étude A5481003.

**Tableau 8. Résumé des paramètres pharmacocinétiques du palbociclib (125 mg 1 f.p.j.) et du létozole (2,5 mg 1 f.p.j.) à l'état d'équilibre, lorsque ces agents ont été administrés en monothérapie et en association à des patientes atteintes d'un cancer du sein avancé dans la phase I de l'étude A5481003**

Sommaire des statistiques pour les paramètres pharmacocinétiques du palbociclib <sup>a</sup>						
Traitement	C <sub>max</sub> (ng/mL)	ASC <sub>(0-24)</sub> (ng.h/mL)	T <sub>max</sub> (h)	t <sub>1/2</sub> (h)	Cl/F (L/h)	V <sub>z</sub> F (L)
PAL seul (N = 12)	116 (28)	1 982 (29)	7,9 (2,2-8,2)	28,8 (± 5,0)	63,1 (29)	2 583 (26)
PAL-LÉT (N = 12)	108 (29)	1 933 (31)	7,9 (2,0-8,1)	-	-	-
Sommaire des statistiques pour les paramètres pharmacocinétiques du létozole <sup>a</sup>						
LÉT seul (N = 12)	104 (31)	1 936 (35)	1,0 (0-4,4)	-	-	-
LÉT-PAL (N = 12)	95,0 (27)	1 739 (30)	2,0 (0,8-4,1)	-	-	-

ASC<sub>(0-24)</sub> = aire sous la courbe de la concentration plasmatique de 0 à 24 heures après administration ;  
Cl/F = clairance apparente d'une dose orale; C<sub>max</sub> = concentration plasmatique maximale observée; % CV = coefficient de variation; LÉT = létrozole; N = nombre total de patientes du groupe; PAL = palbociclib; T<sub>max</sub> = temps écoulé avant l'atteinte de la C<sub>max</sub>; t<sub>1/2</sub> = demi-vie plasmatique terminale; V<sub>Z/F</sub> = volume de distribution apparent  
<sup>a</sup> Moyenne géométrique (% CV) pour tous les paramètres pharmacocinétiques, sauf le T<sub>max</sub> (médiane [min.-max.]) et la t<sub>1/2</sub> (moyenne arithmétique [ $\pm$  écart type])

**Absorption :** Après l'administration orale d'une dose unique d'IBRANCE sous forme de capsules avec des aliments, le temps écoulé avant l'atteinte de la C<sub>max</sub> (T<sub>max</sub>) du palbociclib est généralement de 6 à 12 heures. Le T<sub>max</sub> du palbociclib est généralement de 4 à 12 heures suivant l'administration orale d'une dose unique d'IBRANCE sous forme de comprimés. Le comprimé IBRANCE, qu'il soit administré après un jeûne nocturne, avec un repas riche en matières grasses et en calories ou avec un repas ayant une teneur modérée en matières grasses et une teneur standard en calories, s'est avéré bioéquivalent à la capsule IBRANCE administrée avec un repas ayant une teneur modérée en matières grasses et une teneur standard en calories. La biodisponibilité absolue moyenne d'IBRANCE s'est établie à 46 % après l'administration orale d'une dose de 125 mg. En général, après l'administration de doses d'IBRANCE comprises entre 25 et 225 mg, l'ASC et la C<sub>max</sub> du palbociclib ont augmenté proportionnellement à la dose. L'état d'équilibre a été atteint en l'espace de 8 jours après l'administration de doses univoitidiennees répétées. On a observé une bioaccumulation du palbociclib après l'administration de doses univoitidiennees répétées : le rapport d'accumulation médian a été de 2,4 (min.-max. : 1,5-4,2).

#### Effets de la consommation d'aliments

*Capsules :* Les effets de la consommation d'aliments sur l'exposition au palbociclib après l'administration de capsules IBRANCE ont été évalués chez des sujets sains. L'ASC<sub>inf</sub> et la C<sub>max</sub> du palbociclib qui ont été observées lorsque les capsules IBRANCE ont été administrées après un jeûne nocturne ont augmenté respectivement de 21 % et de 38 % lorsqu'elles ont été administrées avec des aliments riches en matières grasses, de 12 % et de 27 % lorsqu'elles ont été administrées avec des aliments pauvres en matières grasses, et de 13 % et de 24 % lorsque des aliments ayant une teneur modérée en matières grasses ont été ingérés 1 heure avant et 2 heures après l'administration de capsules IBRANCE. Par ailleurs, la consommation d'aliments a significativement réduit les variabilités interindividuelle et intra-individuelle de l'exposition au palbociclib. Il apparaît donc d'après ces résultats que les capsules IBRANCE doivent être prises avec des aliments.

*Comprimés :* Les effets de la consommation d'aliments sur l'exposition au palbociclib après l'administration de comprimés IBRANCE ont été évalués chez des sujets sains. L'ASC<sub>inf</sub> et la C<sub>max</sub> du palbociclib qui ont été observées lorsque les comprimés IBRANCE ont été administrés après un jeûne nocturne ont augmenté respectivement de 22 % et de 26 % lorsque les comprimés IBRANCE ont été administrés avec un repas riche en matières grasses et en calories, et de 9 % et de 10 % lorsqu'ils ont été administrés avec un repas ayant une teneur modérée en matières grasses et une teneur standard en calories. La consommation d'aliments n'a pas eu d'effet significatif sur la variabilité de l'exposition au palbociclib après l'administration de comprimés IBRANCE. Il apparaît donc d'après ces résultats que les comprimés IBRANCE peuvent être pris avec ou sans aliments.



**Distribution :** In vitro, le taux de liaison du palbociclib aux protéines plasmatiques humaines a été d'environ 85 %; ce taux ne dépendait pas de la concentration du palbociclib lorsque celle-ci était comprise entre 500 et 5 000 ng/mL. In vivo, la fraction libre (fl) moyenne du palbociclib dans le plasma humain augmentait à mesure que la fonction hépatique se détériorait. On n'a cependant dégagé aucune tendance claire in vivo quant à la fraction libre moyenne du palbociclib dans le plasma humain en présence d'une détérioration de la fonction rénale. La moyenne géométrique du volume de distribution apparent ( $V_z/F$ ) du palbociclib s'est chiffrée à 2583 L.

**Métabolisme :** Selon des études in vitro et in vivo, le palbociclib subit une biotransformation hépatique chez l'humain. Après l'administration orale d'une dose unique de 125 mg de palbociclib marqué au  $^{14}\text{C}$  à des humains, le palbociclib a subi principalement des réactions d'oxydation et de sulfonation, et dans une moindre mesure, une acétylation et une glucuroconjugaison. Le palbociclib est la principale substance radioactive circulante qui a été retrouvée dans le plasma (23 % de la radioactivité totale dans le plasma). Le principal métabolite circulant du palbociclib était la forme glucuroconjuguée de cet agent (14,8 % de la radioactivité totale dans le plasma); cela dit, dans les excréta, il ne représentait que 1,5 % de la dose de palbociclib administrée. Le conjugué acide sulfamique du palbociclib est la principale substance dérivée du palbociclib qui a été récupérée dans les fèces : elle correspondait à 25,8 % de la dose administrée. Selon des études in vitro sur des hépatocytes humains, des fractions cytosoliques et S9 du foie humain, et des sulfotransférases (SULT) recombinantes, la CYP3A et la SULT2A1 sont les principales isoenzymes qui interviennent dans la biotransformation du palbociclib.

**Excrétion :** La moyenne géométrique de la clairance apparente ( $Cl/F$ ) d'une dose orale de palbociclib est de 63,08 L/h, et la demi-vie d'élimination plasmatique moyenne de ce médicament est de 28,8 heures chez les patients qui sont atteints d'un cancer du sein au stade avancé. Chez six hommes en bonne santé ayant reçu par voie orale une dose unique de palbociclib marqué au  $^{14}\text{C}$ , on a récupéré 91,6 % (médiane) de la substance radioactive totale administrée en l'espace de 15 jours : 74,1 % se sont retrouvés dans les fèces, principale voie d'élimination, et 17,5 % se sont retrouvés dans les urines. La substance radioactive a majoritairement été excrétée sous la forme de métabolites. Environ 2,3 % et 6,9 % de la dose de palbociclib se retrouvent dans les fèces et les urines respectivement, sous forme inchangée.

### ***Populations particulières et états pathologiques***

#### **Âge, sexe et poids**

D'après une analyse pharmacocinétique populationnelle effectuée auprès de 183 patients atteints de cancer (50 hommes et 133 femmes âgés de 22 à 89 ans et pesant de 37,9 à 123 kg), le sexe n'a aucunement influé sur l'exposition au palbociclib, et l'âge et le poids n'ont pas eu d'effets d'importance clinique sur l'exposition à ce médicament.

#### **Enfants**

La pharmacocinétique du palbociclib n'a pas été étudiée chez les patients âgés de moins de 18 ans (enfants et adolescents).

## **Insuffisance hépatique**

Une étude pharmacocinétique a été réalisée chez des sujets présentant divers degrés de fonction hépatique qui avaient reçu une seule dose de 75 mg de palbociclib. Il en est ressorti que l'exposition au palbociclib libre ( $ASC_{inf}$  de la fraction libre) avait diminué de 17 % chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh) et augmenté respectivement de 34 % et de 77 % chez ceux qui présentaient une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) ou sévère (classe C de Child-Pugh), par rapport à des sujets ayant une fonction hépatique normale. Le pic d'exposition à la fraction libre du palbociclib ( $C_{max\ fl}$ ) avait augmenté respectivement de 7 %, de 38 % et de 72 % en présence d'insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère, comparativement aux sujets présentant une fonction hépatique normale. Par ailleurs, une analyse pharmacocinétique populationnelle portant sur 183 personnes atteintes d'un cancer au stade avancé – dont 40 présentaient une insuffisance hépatique légère selon la classification du National Cancer Institute (NCI), c'est-à-dire une bilirubinémie totale  $\leq$  limite supérieure de la normale (LSN) et un taux d'aspartate aminotransférase (ASAT)  $>$  LSN, ou une bilirubinémie totale  $>$  1,0-1,5  $\times$  LSN, quel que soit le taux d'ASAT – a révélé que la présence d'une insuffisance hépatique légère n'a aucun effet sur la pharmacocinétique du palbociclib.

## **Insuffisance rénale**

Une étude pharmacocinétique a été réalisée chez des sujets présentant divers degrés de fonction rénale qui avaient reçu une seule dose de 125 mg de palbociclib. Il en est ressorti que l'exposition totale au palbociclib ( $ASC_{inf}$ ) avait augmenté respectivement de 39 %, de 42 % et de 31 % en présence d'une insuffisance rénale légère ( $60\text{ mL/min} \leq ClCr < 90\text{ mL/min}$ ), modérée ( $30\text{ mL/min} \leq ClCr < 60\text{ mL/min}$ ) ou sévère ( $ClCr < 30\text{ mL/min}$ ), par rapport aux sujets présentant une fonction rénale normale ( $ClCr \geq 90\text{ mL/min}$ ). Le pic d'exposition au palbociclib ( $C_{max}$ ) avait augmenté respectivement de 17 %, de 12 % et de 15 % en présence d'une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère, comparativement aux sujets présentant une fonction rénale normale. Par ailleurs, d'après une analyse pharmacocinétique populationnelle ayant porté sur 183 patients atteints d'un cancer au stade avancé, dont 73 patients présentaient une insuffisance rénale légère et 29 patients présentaient une insuffisance rénale modérée, la présence d'une insuffisance rénale légère ou modérée n'influe pas sur la pharmacocinétique du palbociclib. La pharmacocinétique du palbociclib n'a pas été étudiée chez les patients qui doivent subir une hémodialyse.

## **Origine asiatique**

Selon les données d'une étude de pharmacologie visant à évaluer les effets de l'origine japonaise sur la pharmacocinétique d'une dose unique de 125 mg de palbociclib administrée par voie orale à des volontaires sains japonais et à des volontaires sains non asiatiques, l' $ASC_{inf}$  et la  $C_{max}$  de ce médicament sont 30 % et 35 % plus élevées chez les sujets japonais que chez les sujets non asiatiques. De tels résultats n'ont toutefois pas été obtenus systématiquement lors d'études ultérieures menées auprès de personnes japonaises ou asiatiques atteintes d'un cancer du sein et ayant reçu de multiples doses de palbociclib. À la lumière d'une analyse des données accumulées sur la pharmacocinétique, l'innocuité et l'efficacité tant dans des populations asiatiques que dans

des populations non asiatiques, aucun réglage posologique n'est jugé nécessaire chez les personnes asiatiques.

## CONSERVATION ET STABILITÉ

*Capsules* : Conserver à une température de 20 à 25 °C; écart acceptable : 15-30 °C.

*Comprimés* : Conserver entre 15 et 30 °C dans les plaquettes alvéolées d'origine pour protéger le produit de l'humidité.

## PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Éliminer le produit inutilisé et les déchets conformément aux exigences locales.

## FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les teneurs et les modes de conditionnement d'IBRANCE (palbociclib) sont énumérés ci-dessous :

<b>Capsules/comprimés IBRANCE</b>		
<b>Conditionnement</b>	<b>Teneur (mg)</b>	<b>Description de la forme posologique</b>
Flacons de 21 capsules	125	Capsule opaque en gélatine dure de taille 0 composée d'une coiffe et d'un corps couleur caramel portant respectivement la marque « Pfizer » et l'inscription « PBC 125 » imprimées à l'encre blanche
Flacons de 21 capsules	100	Capsule opaque en gélatine dure de taille 1 composée d'une coiffe couleur caramel et d'un corps orange pâle portant respectivement la marque « Pfizer » et l'inscription « PBC 100 » imprimées à l'encre blanche
Flacons de 21 capsules	75	Capsule opaque en gélatine dure de taille 2 composée d'une coiffe et d'un corps orange pâle portant respectivement la marque « Pfizer » et l'inscription « PBC 75 » imprimées à l'encre blanche
Boîte de 3 plaquettes alvéolées de 7 comprimés (pour 1 semaine chacune); 21 comprimés en tout.	125	Comprimé violet clair pelliculé, de forme ovale et portant les inscriptions en creux « Pfizer » d'un côté et « PBC 125 » de l'autre
Boîte de 3 plaquettes alvéolées de 7 comprimés (pour 1 semaine chacune); 21 comprimés en tout	100	Comprimé vert pelliculé, de forme ovale et portant les inscriptions en creux « Pfizer » d'un côté et « PBC 100 » de l'autre
Boîte de 3 plaquettes alvéolées de 7 comprimés (pour 1 semaine chacune); 21 comprimés en tout.	75	Comprimé violet clair pelliculé, de forme ronde et portant les inscriptions en creux « Pfizer » d'un côté et « PBC 75 » de l'autre

### **Liste des ingrédients non médicinaux**

*Capsules* : Cellulose microcristalline, lactose monohydraté, glycolate d'amidon sodique, silice colloïdale, stéarate de magnésium et gélatine dure (enveloppe des capsules); les enveloppes opaques orange pâle, orange pâle et caramel, et caramel contiennent de la gélatine, de l'oxyde de fer rouge, de l'oxyde de fer jaune et du dioxyde de titane; et l'encre utilisée pour l'impression contient de la gomme laque, du dioxyde de titane, de l'hydroxyde d'ammonium, du propylèneglycol et du siméthicone.

*Comprimés* : Silice colloïdale, crospovidone, bleu n° 2 FD&C sur substrat d'aluminium, hypromellose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, oxyde de fer rouge (comprimés à 75 et à 125 mg), acide succinique, dioxyde de titane, triacétine et oxyde de fer jaune (comprimés à 100 mg).

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

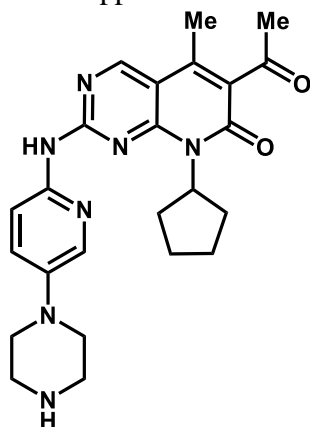
#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : palbociclib

Nom chimique : 6-acétyl-8-cyclopentyl-5-méthyl-2-{{5-(pipérazin-1-yl)pyridin-2-yl}amino}pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one

Formule moléculaire et masse moléculaire : C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>; 447,54 daltons

Formule développée :



Le palbociclib se présente sous la forme d'une poudre de couleur jaune pouvant tendre vers l'orange, et ses valeurs de  $pK_a$  sont de 7,4 (l'azote secondaire du groupement pipérazine) et de 3,9 (l'azote du groupement pyridine). À pH inférieur ou égal à 4, le palbociclib se comporte comme un composé largement soluble. À pH supérieur à 4, sa solubilité diminue considérablement.

### ÉTUDES CLINIQUES

#### **Association IBRANCE-létrozole pour le traitement endocrinien initial de patientes atteintes d'un cancer du sein RE+/HER2- localement avancé ou métastatique**

L'efficacité d'IBRANCE (palbociclib), lorsqu'il est associé au létrozole, a été évaluée dans le cadre d'une étude multinationale et multicentrique de phase III menée à double insu avec groupes parallèles et répartition aléatoire (étude A5481008 ou étude PALOMA-2), qui avait pour but de comparer l'association IBRANCE-létrozole à l'association placebo-létrozole chez des femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein RE+/HER2- au stade avancé qui n'avait jamais fait l'objet d'un traitement par voie générale. Au total, 666 patientes ont été réparties aléatoirement selon une proportion de 2:1 dans les groupes IBRANCE-létrozole et placebo-

létrazole. Les groupes ont été stratifiés en fonction du foyer métastatique (viscères, c'est-à-dire atteinte des poumons, y compris de la plèvre, et/ou du foie, versus tout foyer autre que les poumons, la plèvre et le foie), du laps de temps sans maladie (métastases d'apparition récente, ≤ 12 mois entre la fin du traitement adjuvant et la récurrence du cancer versus > 12 mois entre la fin du traitement adjuvant et la récurrence du cancer) et de la nature des traitements anticancéreux (néo)adjuvants reçus antérieurement (traitements hormonaux antérieurs versus aucun traitement hormonal antérieur).

IBRANCE était administré par voie orale à raison de 125 mg par jour pendant 21 jours consécutifs suivis d'une pause de 7 jours (schéma 3/1). Les patientes recevaient le traitement à l'étude jusqu'à l'une des issues suivantes, selon la première éventualité : évolution de la maladie (selon des critères objectifs), aggravation des symptômes, toxicité inacceptable, décès ou retrait du consentement. La permutation des groupes de traitement n'était pas permise.

**Tableau 9. Résumé des données démographiques et d'autres caractéristiques initiales – Étude PALOMA-2 (population de l'analyse selon l'intention de traiter)**

<b>Caractéristique</b>	<b>IBRANCE-létrazole (N = 444)</b>	<b>Placebo-létrazole (N = 222)</b>
Age (ans)		
Médiane (min.-max.)	62 (30-89)	61 (28-88)
< 65 ans, n (%)	263 (59,2)	141 (63,5)
≥ 65 ans, n (%)	181 (40,8)	81 (36,5)
Race, n (%)		
Blanches	344 (77,5)	172 (77,5)
Noires	8 (1,8)	3 (1,4)
Asiatiques	65 (14,6)	30 (13,5)
Autre	27 (6,1)	17 (7,7)
Indice fonctionnel ECOG, n (%)		
0	257 (57,9)	102 (45,9)
1	178 (40,1)	117 (52,7)
2	9 (2,0)	2 (1,4)
Stade de la maladie lors du diagnostic initial		
Stade III	72 (16,2)	39 (17,6)
Stade IV	138 (31,1)	72 (32,4)
Laps de temps sans maladie, n (%)		
Métastases d'apparition récente	167 (37,6)	81 (36,5)
≤ 12 mois	99 (22,3)	48 (21,6)
> 12 mois	178 (40,1)	93 (41,9)
Foyer de la maladie <sup>a</sup> , n (%)		
Viscères	214 (48,2)	110 (49,5)
Autre	230 (51,8)	112 (50,5)
Os seulement	103 (23,2)	48 (21,6)
Traitement général antérieur, n (%)		
Non	167 (37,6)	81 (36,5)
Oui	277 (62,4)	141 (63,5)
Nombre de schémas thérapeutiques		
1	133 (30,0)	74 (33,3)
2	95 (21,4)	48 (21,6)
3	34 (7,7)	17 (7,7)
> 3	15 (3,4)	2 (< 1,0)

**Tableau 9. Résumé des données démographiques et d'autres caractéristiques initiales – Étude PALOMA-2 (population de l'analyse selon l'intention de traiter)**

Caractéristique	IBRANCE-létrozole (N = 444)	Placebo-létrozole (N = 222)
Chimiothérapie antérieure pour l'affection primaire, n (%)		
Non	231 (52,0)	113 (50,9)
Oui	213 (48,0)	109 (49,1)
Hormonothérapie antérieure pour l'affection primaire, n (%)		
1	158 (35,6)	87 (39,2)
> 1	91 (20,5)	39 (17,6)

ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group*; max. = maximum; min. = minimum; N = nombre de patientes de l'effectif; n = nombre de patientes satisfaisant aux critères préétablis

<sup>a</sup> D'après la répartition aléatoire.

Le paramètre principal d'évaluation de l'efficacité aux fins de cette étude était la survie sans progression (SSP), laquelle était déterminée par l'investigateur d'après les critères RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), version 1.1. Les paramètres secondaires incluaient notamment la survie globale (SG) et la réponse objective (RO). L'analyse finale, réalisée après un suivi médian de 23,0 mois pour le groupe palbociclib-létrozole et de 22,3 mois pour le groupe placebo-létrozole, a révélé que les patientes du groupe IBRANCE-létrozole affichaient une réduction de 42 % (valeur statistiquement significative) du risque d'évolution de la maladie, par rapport à celles du groupe placebo-létrozole. Les résultats d'une étude indépendante des données radiographiques ont corroboré cet effet du traitement.

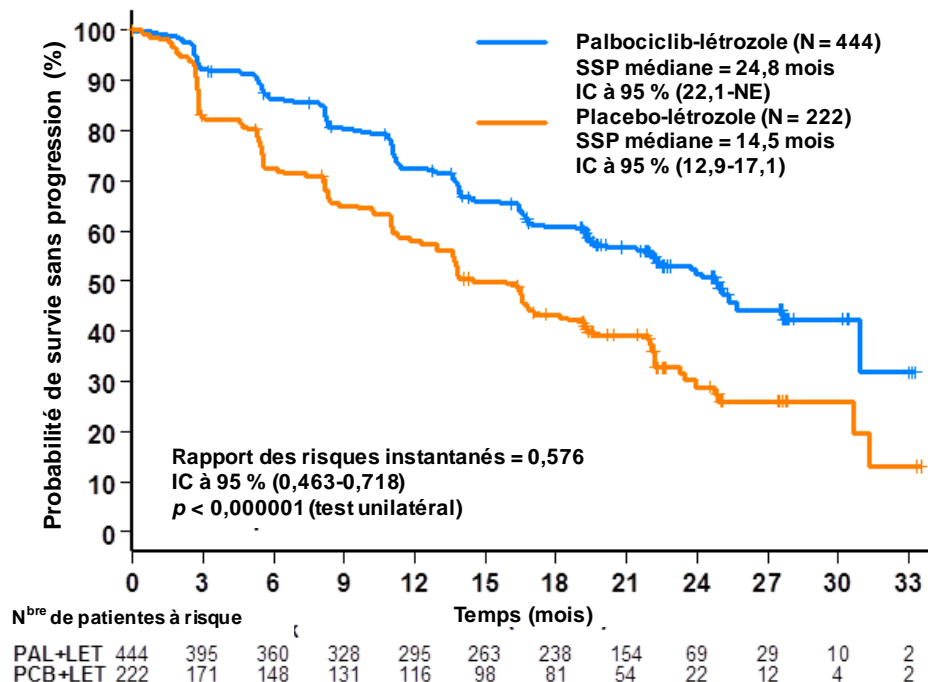
Les résultats de l'analyse principale de la SSP pour l'étude PALOMA-2 sont résumés au tableau 10, et la courbe de Kaplan-Meier de la SSP est présentée à la figure 1.

**Tableau 10. Résultats relatifs à la survie sans progression – Étude PALOMA-2 (population de l'analyse selon l'intention de traiter)**

	Analyse principale	
	IBRANCE-létrozole (N = 444)	Placebo-létrozole (N = 222)
Nombre d'événements (%)	194 (43,7)	137 (61,7)
SSP médiane (mois [IC à 95 %])	24,8 (22,1-NE)	14,5 (12,9-17,1)
Rapport des risques instantanés ([IC à 95 %] et valeur <i>p</i> )	0,576 (0,463-0,718), <i>p</i> < 0,000001	

IC = intervalle de confiance; N = nombre de patientes; NE = non estimable; SSP = survie sans progression

**Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression – Étude PALOMA-2 (évaluation par l’investigateur, population de l’analyse selon l’intention de traiter)**

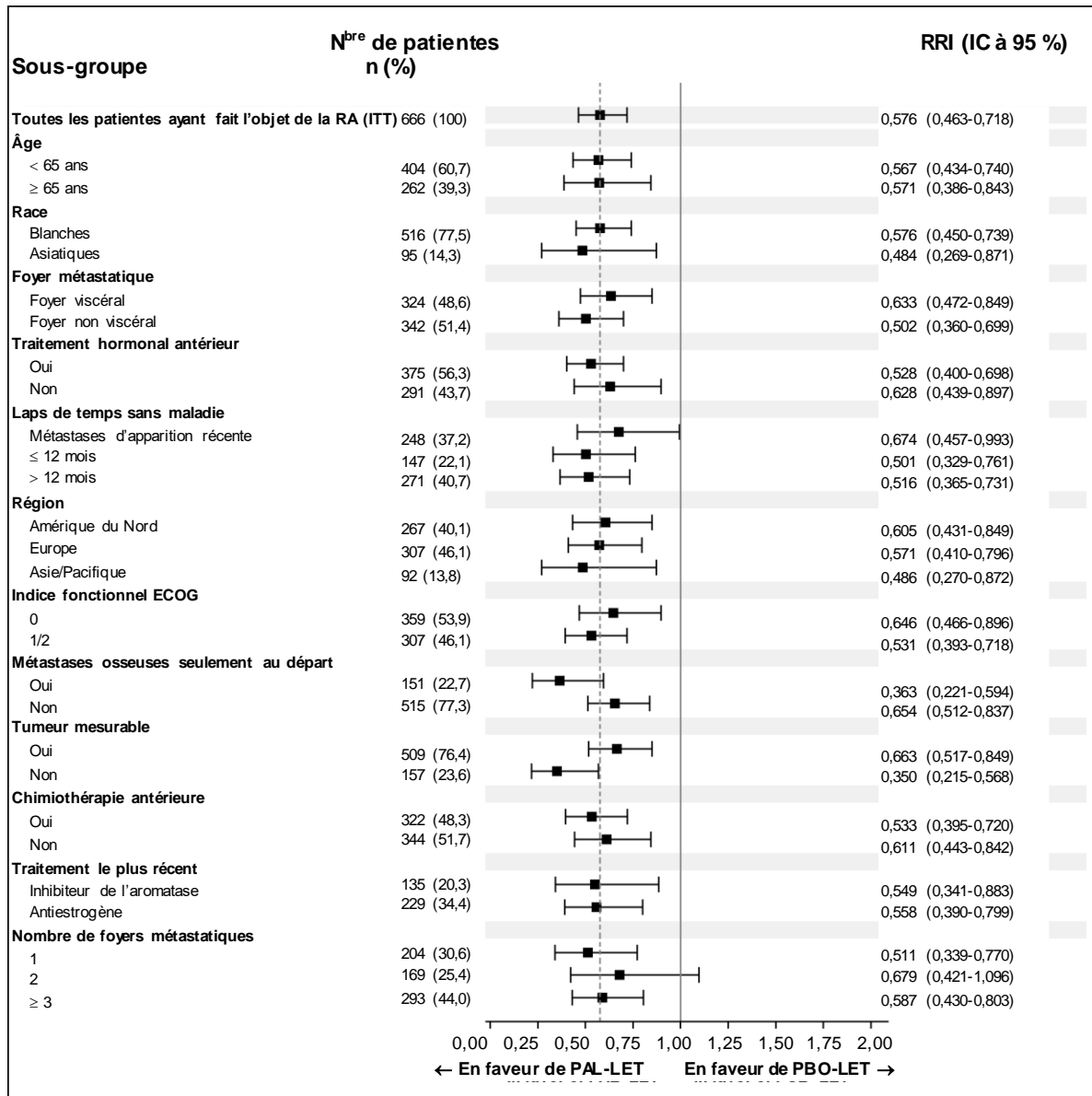


Abréviations : IC = intervalle de confiance; LET = létrozole; N = nombre de patientes; NE = non estimable; PAL = palbociclib; PCB = placebo; SSP = survie sans progression

Une série prédéterminée d’analyses de la SSP par sous-groupe a été réalisée en fonction de facteurs pronostiques et des caractéristiques au début de l’étude (voir la figure 2). Les résultats relatifs à la SSP ont été constants d’un sous-groupe à un autre.



**Figure 2. Graphique en forêt des résultats des analyses de sous-groupes de la survie sans progression – Étude PALOMA-2 (évaluation par l'investigateur, population de l'analyse selon l'intention de traiter)**



Rapport des risques instantanés : Basé sur le modèle à risques proportionnels de Cox, en supposant que les risques sont proportionnels; un rapport des risques instantanés inférieur à 1 dénote une diminution du risque instantané en faveur de l'association IBRANCE-létrozole.

La « chimiothérapie antérieure » et le « traitement le plus récent » étaient des traitements adjuvants ou néoadjuvants.

Nature du « traitement le plus récent » : inhibiteur de l'aromatase = anastrozole, létrozole ou exémestane; antiœstrogène = tamoxifène, citrate de tamoxifène, torémifène, citrate de torémifène ou fulvestrant.

Abréviations : ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group*; IC = intervalle de confiance; ITT = intention de traiter; LET = létrozole; n = nombre de patientes dans la catégorie; PAL = palbociclib; PBO = placebo;

RA = répartition aléatoire; RRI = rapport des risques instantanés

Le taux de réponse objective (déterminée par l'investigateur) chez les patientes dont la tumeur était mesurable s'est révélé plus élevé dans le groupe IBRANCE-létrozole que dans le groupe placebo-létrozole (60,7 % versus 49,1 %, tableau 11). Au moment de l'analyse finale des données sur la SSP, les données sur la survie globale (SG) n'étaient pas encore arrivées à maturité.

**Tableau 11. Taux de réponse objective – Réponses confirmées – Étude PALOMA-2 (évaluation par l'investigateur – population de l'analyse selon l'intention de traiter)**

	IBRANCE-létrozole % (IC à 95 %)	Placebo-létrozole % (IC à 95 %)
<b>Patientes dont la maladie était mesurable</b>	<b>N = 338</b>	<b>N = 171</b>
<b>Taux de réponse objective<sup>b</sup></b>		
Évaluation par l'investigateur <sup>c</sup>	60,7 (55,2-65,9)	49,1 (41,4-56,9)
<b>Rapport de cotes (IC exact à 95 %)</b>		1,59 (1,08-2,35)
Valeur <i>p</i> <sup>a</sup>		0,0090
<b>Réponse confirmée</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Réponse complète	9 (2,7)	4 (2,3)
Réponse partielle	178 (52,7)	72 (42,1)
État stable / absence de réponse	116 (34,3)	59 (34,5)
Progression objective	25 (7,4)	28 (16,4)
Indéterminé	10 (3,0)	8 (4,7)

D'après les critères RECIST, version 1.1.

Abréviations : IC = intervalle de confiance; RECIST = *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*

<sup>a</sup> Valeur unilatérale de *p* obtenue au moyen du test exact de Fisher.

<sup>b</sup> Réponses objectives = réponses complètes + réponses partielles.

<sup>c</sup> La tumeur était mesurable au début de l'étude chez 338 patientes du groupe IBRANCE-létrozole et chez 171 patientes du groupe placebo-létrozole.

Une analyse actualisée des paramètres principal et secondaires a été réalisée après 15 autres mois de suivi (suivi total d'environ 38 mois). En tout, 405 manifestations liées à la SSP s'étaient produites (245 [55,2 %] dans le groupe palbociclib-létrozole et 160 [72,1 %] dans le groupe de comparaison). La SSP médiane a été de 27,6 mois (IC à 95 % : 22,4-30,3) dans le groupe palbociclib-létrozole et de 14,5 mois (IC à 95 % : 12,3-17,1) dans le groupe de comparaison (rapport des risques instantanés : 0,563; IC à 95 % : 0,461-0,687; *p* < 0,000001). À ce stade de l'analyse actualisée, le taux de réponse objective dans la population en intention de traiter dont la tumeur était mesurable était plus élevé dans le groupe IBRANCE-létrozole (62,4 %; IC à 95 % : 57,0-67,6) que dans le groupe placebo-létrozole (49,7 %; IC à 95 % : 42,0-57,4).

**Association IBRANCE-fulvestrant pour le traitement de patientes atteintes d'un cancer du sein RH+/HER2- localement avancé ou métastatique dont la maladie a évolué à la suite d'un traitement endocrinien antérieur**

L'efficacité de l'association IBRANCE-fulvestrant a été évaluée dans le cadre d'une étude multicentrique, internationale, à double insu, à répartition aléatoire et avec groupes parallèles (étude PALOMA-3), qui avait pour but de la comparer à celle de l'association placebo-fulvestrant chez des femmes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique RH+/HER2- ayant évolué après un traitement endocrinien antérieur, quel qu'ait été leur statut ménopausique.

En tout, 521 femmes ménopausées ou en préménopause ont été réparties aléatoirement selon une proportion de 2:1 pour recevoir l'association IBRANCE-fulvestrant ou l'association placebo-fulvestrant et ont été stratifiées en fonction des paramètres suivants : sensibilité avérée au traitement hormonal antérieur, statut ménopausique lors de l'admission (préménopause ou péri-ménopause vs ménopause) et présence de métastases viscérales.

IBRANCE a été administré par voie orale à raison de 125 mg par jour pendant 21 jours consécutifs suivis de 7 jours de repos. Toutes les patientes ont reçu du fulvestrant à 500 mg conformément aux directives posologiques énoncées dans la monographie de ce produit. Les femmes en préménopause ou en péri-ménopause qui ont été admises à l'étude PALOMA-3 ont reçu de la goséréline (un analogue de la LH-RH) pendant au moins 4 semaines avant leur admission, puis pendant toute la durée de l'étude. Toutes les patientes ont reçu le traitement qui leur avait été attribué jusqu'à la reprise de la progression de leur maladie (constatation objective), à l'aggravation de leurs symptômes, à l'apparition d'effets toxiques inacceptables, à leur décès ou au retrait de leur consentement, selon la première éventualité. Les permutations entre les groupes de traitement n'étaient pas permises.

Les caractéristiques démographiques initiales et les facteurs pronostiques de la population de l'étude sont présentés dans le tableau 12 ci-dessous.

**Tableau 12. Résumé des caractéristiques démographiques et d'autres caractéristiques initiales – Étude PALOMA-3 (population de l'analyse selon l'intention de traiter)**

<b>Caractéristiques</b>	<b>IBRANCE-fulvestrant (N = 347)</b>	<b>Placebo-fulvestrant (N = 174)</b>
Age (ans)		
Médiane (min.-max.)	57 (30-88)	56 (29-80)
< 65 ans, n (%)	261 (75,2)	131 (75,3)
≥ 65 ans, n (%)	86 (24,8)	43 (24,7)
Race, n (%)		
Blanches	252 (72,6)	133 (76,4)
Noires	12 (3,5)	8 (4,6)
Asiatiques	74 (21,3)	31 (17,8)
Autre	8 (2,3)	1 (0,6)

**Tableau 12. Résumé des caractéristiques démographiques et d'autres caractéristiques initiales – Étude PALOMA-3 (population de l'analyse selon l'intention de traiter)**

<b>Caractéristiques</b>	<b>IBRANCE-fulvestrant (N = 347)</b>	<b>Placebo-fulvestrant (N = 174)</b>
Non précisée	1 (0,3)	1 (0,6)
Indice fonctionnel ECOG, n (%)		
0	206 (59,4)	116 (66,7)
1	141 (40,6)	58 (33,3)
Sensibilité avérée au traitement hormonal antérieur <sup>a</sup> , n (%)		
Oui	274 (79,0)	136 (78,2)
Non	73 (21,0)	38 (21,8)
Métastases viscérales <sup>a</sup> , n (%)		
Oui	206 (59,4)	105 (60,3)
Non	141 (40,6)	69 (39,7)
Statut ménopausique <sup>a,b</sup> , n (%)		
Préménopause ou périménopause	72 (20,7)	36 (20,7)
Ménopause	275 (79,3)	138 (79,3)
Étendue de la maladie		
Cancer localement avancé	69 (19,9)	47 (27,0)
Cancer métastatique	86 (24,8)	36 (20,7)
Traitement général antérieur, n (%)		
Non	0 (0)	0 (0)
Oui	347 (100)	174 (100)
Nombre de traitements antérieurs		
1	71 (20,5)	39 (22,4)
2	106 (30,5)	56 (32,2)
3	98 (28,2)	35 (20,1)
> 3	72 (20,7)	44 (25,3)
Nombre de traitements antérieurs contre le cancer métastatique		
0	84 (24,2)	45 (25,9)
1	132 (38,0)	70 (40,2)
2	90 (25,9)	43 (24,7)
≥ 3	41 (11,8)	16 (9,2)
Chimiothérapie antérieure pour le diagnostic principal, n (%)		
Non	95 (27,4)	37 (21,3)
Oui	252 (72,6)	137 (78,7)
Traitement hormonal antérieur pour le diagnostic principal, n (%)		
1	134 (38,6)	77 (44,3)
> 1	213 (61,4)	97 (55,7)

ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group*; max. = maximum; min. = minimum; N = nombre total de patientes au sein de la population; n = nombre de patientes satisfaisant aux critères prédéfinis

<sup>a</sup> D'après la répartition aléatoire.

<sup>b</sup> La ménopause était définie par la présence d'au moins l'une des caractéristiques suivantes : 1) âge ≥ 60 ans; 2) âge < 60 ans, absence de menstruations pendant au moins 12 mois consécutifs ne pouvant être attribuée à aucune autre cause pathologique ou physiologique, et taux sérique d'estradiol et d'hormone folliculo-stimulante correspondant aux valeurs de référence établies par le laboratoire pour les femmes ménopausées; 3) ovariectomie bilatérale objectivée; ou 4) insuffisance ovarienne confirmée selon des critères médicaux. Le statut « préménopause ou périménopause » correspondait par définition au fait de ne pas répondre aux critères définissant la ménopause.

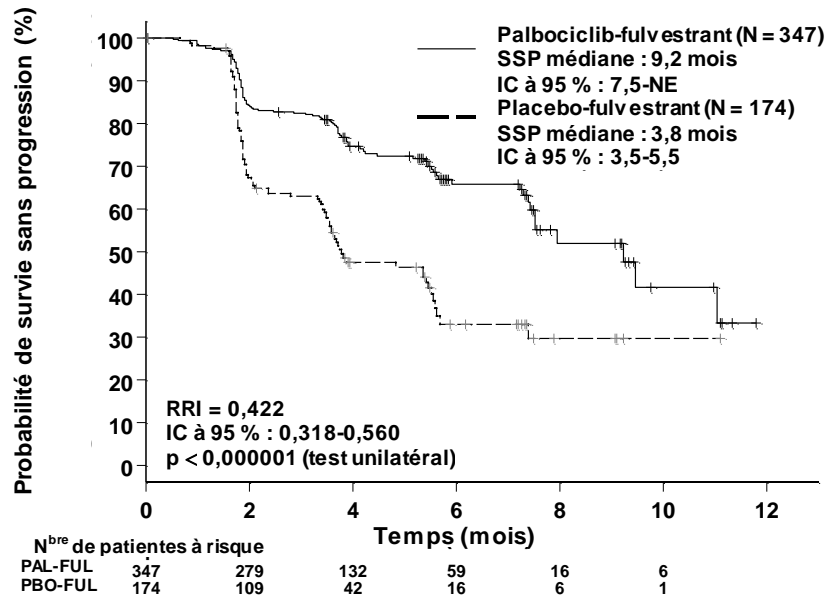
Le paramètre d'évaluation principal de cette étude était la SSP déterminée par l'investigateur selon les critères RECIST 1.1, qui correspondait par définition au temps écoulé entre la répartition aléatoire et la mise en évidence des premiers signes de reprise de la progression de la maladie ou le décès (toutes causes confondues), selon la première éventualité. Les paramètres secondaires étaient la survie globale et la réponse objective. Selon l'analyse principale réalisée après un suivi médian de 5,6 mois, il y a eu une réduction statistiquement significative de 57 % du risque de progression chez les patientes traitées par l'association IBRANCE-fulvestrant, comparativement à celles traitées par l'association placebo-fulvestrant. Le tableau 13 ci-dessous indique les résultats relatifs à l'efficacité de l'étude PALOMA-3, et la figure 3 illustre les courbes de la SSP établies selon la méthode de Kaplan-Meier.

**Tableau 13. Résultats de l'analyse principale de l'efficacité – Étude PALOMA-3 (évaluation par l'investigateur, population de l'analyse selon l'intention de traiter)**

	<b>IBRANCE-fulvestrant (N = 347)</b>	<b>Placebo-fulvestrant (N = 174)</b>
<b>SSP</b>		
Nombre de cas de SSP (%)	102 (29,4 %)	93 (53,4 %)
SSP médiane, mois (IC à 95 %), d'après l'analyse intermédiaire	9,2 (7,5-NE)	3,8 (3,5-5,5)
RRI (IC à 95 %) et valeur <i>p</i>	0,422 (0,318-0,560); <i>p</i> < 0,000001	

IC = intervalle de confiance; N = nombre de patientes; NE = non estimable; RRI = rapport des risques instantanés; SSP = survie sans progression

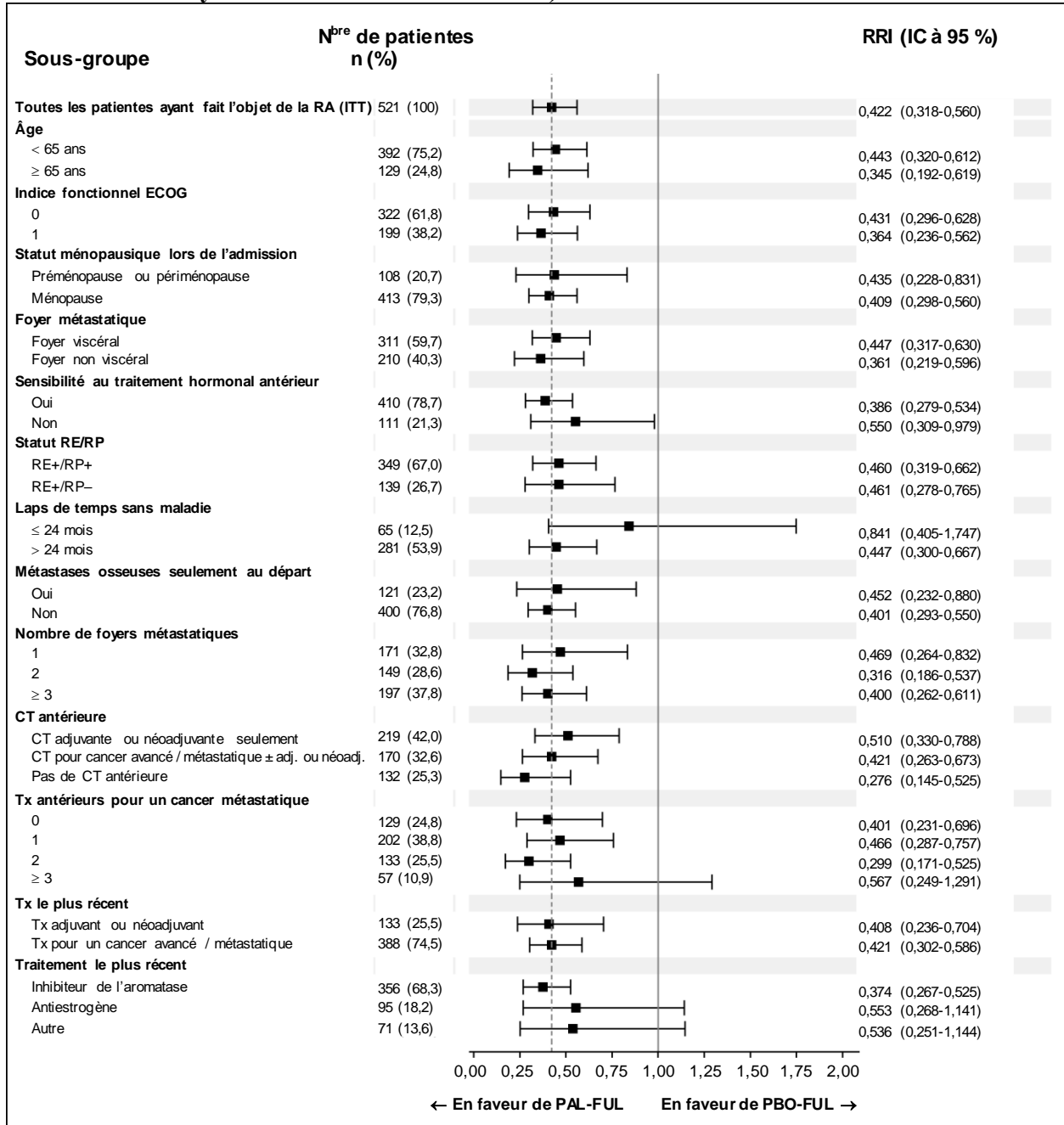
**Figure 3. Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression – Étude PALOMA-3 (évaluation par l’investigateur, population de l’analyse selon l’intention de traiter)**



Abréviations : FUL = fulvestrant; IC = intervalle de confiance; N = nombre de patientes; NE = non estimable; PAL = palbociclib; PBO = placebo; RRI = rapport des risques instantanés; SSP = survie sans progression

Les résultats relatifs à la SSP sont demeurés constants d’un sous-groupe de patientes à l’autre (voir la figure 4).

**Figure 4. Graphique en forêt des résultats des analyses de sous-groupes de la survie sans progression – Étude PALOMA-3 (évaluation par l’investigateur, population de l’analyse selon l’intention de traiter)**



Abréviations : Adj. = adjuvant; CT = chimiothérapie; ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group*; FUL = fulvestrant; IC = intervalle de confiance; ITT = intention de traiter; n = nombre de patientes; néoadj. = néoadjuvant; PAL = palbociclib; PBO = placebo; RA = répartition aléatoire; RE+ = présence de récepteurs d’estrogènes; RP+/- = présence/absence de récepteurs de la progestérone; RRI = rapport des risques instantanés; Tx = traitement  
Remarque : Le RRI (IC à 95 %) fourni pour toutes les patientes ayant fait l’objet de la répartition aléatoire (ITT) a été établi d’après l’analyse stratifiée.

Les résultats d'une mise à jour de l'analyse de la SSP, effectuée après un suivi médian de 15,8 mois dans le cas des patientes traitées par l'association IBRANCE-fulvestrant et de 15,3 mois dans celui des patientes traitées par l'association placebo-fulvestrant, concordaient avec les résultats de l'analyse principale. Ils indiquaient une réduction de 50 % du risque de progression en faveur de l'association IBRANCE-fulvestrant, comparativement à l'association placebo-fulvestrant (RRI = 0,497; IC à 95 % : 0,398-0,620), la SSP médiane s'étant établie à 11,2 mois (IC à 95 % : 9,5-12,9) dans le groupe IBRANCE-fulvestrant et à 4,6 mois (IC à 95 % : 3,5-5,6) dans le groupe placebo-fulvestrant. Lorsque cette mise à jour a été effectuée, le TRO était plus élevé chez les patientes porteuses d'une tumeur mesurable de la population en ITT qui avaient reçu l'association IBRANCE-fulvestrant (27,3 %; IC à 95 % : 22,1-33,1) que chez celles qui avaient reçu l'association placebo-fulvestrant (10,9 %; IC à 95 % : 6,2-17,3).

Lorsque l'analyse finale des données sur la SSP a été effectuée, les données sur la survie globale (SG) n'étaient pas encore arrivées à maturité. Aucun bienfait n'a été démontré sur le plan de la survie.

Au moment de l'analyse finale des données sur la SSP, les données sur la survie globale (SG) n'étaient pas encore arrivées à maturité. (11 % des patientes étaient décédées). Après un suivi d'une durée médiane de 45 mois, l'analyse finale de la SG a été réalisée (310 décès étaient survenus chez 59,5 % des patientes soumises à la répartition aléatoire). La SG médiane s'est établie à 34,9 mois dans le groupe palbociclib-fulvestrant et à 28 mois dans le groupe placebo-fulvestrant (RRI = 0,814 [IC à 95 % : 0,644-1,029]; différence non statistiquement significative).

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacodynamie

Dans les analyses biochimiques, le palbociclib s'est révélé un inhibiteur puissant des enzymes CDK4 et CDK6 humaines recombinantes : il a inhibé les complexes CDK4-cycline D<sub>1</sub>, CDK4-cycline D<sub>3</sub> et CDK6-cycline D<sub>2</sub> à des CI<sub>50</sub> de 11 nM (4,9 ng/mL), de 9 nM (4,0 ng/mL) et de 15 nM (6,7 ng/mL). Dans des cellules de cancer du sein RE+, le palbociclib a inhibé la phosphorylation de pRb, qui est une cible directe de CDK4 et de CDK6, à de nombreux sites de phosphorylation, y compris S780, S795, S807 et S811, à des CI<sub>50</sub> comprises entre 9 et 66 nM.

Les analyses portant sur les effets du palbociclib sur un échantillon de lignées de cellules de cancer du sein ayant des profils moléculaires bien particuliers ont révélé que ce médicament est très efficace contre les cellules de tumeurs mammaires luminales RE+. En outre, des analyses mécanistes ont démontré que l'association de palbociclib et d'antiestrogènes accentue la réactivation de pRb en inhibant la phosphorylation de cette dernière, ce qui se traduit par une diminution de l'activité du facteur E2F et par des effets inhibiteurs synergiques sur la croissance cellulaire. Cette amélioration du blocage de la croissance des lignées de cellules de cancer du sein RE+ entraînée par l'association de palbociclib et d'antiestrogènes a été associée à une augmentation de la sénescence cellulaire qui a favorisé la persistance du blocage du cycle cellulaire après le retrait de ces médicaments.



Les études in vivo ayant porté sur un modèle de xénogreffe de tumeur mammaire humaine RE+ ont montré que l'association de palbociclib et de létrozole entraîne une inhibition de la phosphorylation de pRb, de la voie de signalisation en aval et de la croissance tumorale qui est plus marquée que celle qui est entraînée par chacun de ces agents lorsqu'il a été utilisé seul.

Que ce soit en présence ou en l'absence d'un antiestrogène, les cellules de moelle osseuse qui ont été traitées par le palbociclib ne sont pas devenues sénescents et elles ont recommencé à proliférer après le retrait du palbociclib, ce qui dénote une quiescence pharmacologique. En revanche, les cellules de tumeur mammaire sont devenues sénescents in vitro après un traitement par le palbociclib ou un antiestrogène, et lorsque ces deux traitements ont été utilisés en association, leurs effets se sont révélés additifs. Ces cellules n'ont pas recommencé à proliférer en présence de l'antiestrogène, après le retrait du palbociclib.

### **Innocuité pharmacologique**

Le palbociclib (CI<sub>50</sub> de 3,2 µM; 1 432 ng/mL) a inhibé les courants des canaux potassiques de cellules HEK293 exprimant le gène *hERG* (*human ether-a-go-go-related gene*) de manière stable. À la concentration de 10 µM (4 475 ng/mL), le palbociclib a été associé à une prolongation du potentiel d'action des fibres de Purkinje (repolarisation à 90 %) qui était légère, mais statistiquement significative (8,2 %); cela dit, à des concentrations ≤ 1 µM (447,5 ng/mL), il n'a eu aucun effet sur ce paramètre.

Lors des études pharmacologiques in vivo portant sur l'innocuité cardiovasculaire chez des chiens munis de dispositifs de télémessure, on a constaté un allongement de l'intervalle QTc (intervalle QT corrigé en fonction de la fréquence cardiaque) à des concentrations plasmatiques de palbociclib libre (C<sub>max</sub>) ≥ 67 ng/mL (exposition environ 4 fois supérieure à celle observée aux doses cliniques chez l'humain, d'après la C<sub>max</sub>). Des effets cardiovasculaires (diminution de la fréquence cardiaque et allongement correspondant de l'intervalle RR, et légère élévation de la tension artérielle systolique) ont également été observés à une C<sub>max</sub> du palbociclib libre ≥ 140 ng/mL (exposition environ 8 fois supérieure à celle observée aux doses cliniques chez l'humain).

Le palbociclib a entraîné une diminution de l'activité chez le rat dans une épreuve d'observation de la fonction neurologique; toutefois, il n'a influé sur aucun des autres paramètres mesurés dans les épreuves d'observation fonctionnelle lorsqu'il a été utilisé à des doses pouvant atteindre 300 mg/kg (exposition environ 47 fois supérieure à celle observée aux doses cliniques chez l'humain, d'après la C<sub>max</sub>).

Le palbociclib a eu des effets significatifs sur les paramètres respiratoires (augmentation de la ventilation-minute et de la fréquence respiratoire, et diminution de la compliance pulmonaire, du débit expiratoire de pointe et du volume courant) lorsqu'il a été utilisé à la dose de 5 mg/kg (exposition environ 50 fois supérieure à celle observée aux doses cliniques chez l'humain, d'après la C<sub>max</sub>) dans un modèle de fonction respiratoire (chiens anesthésiés). On a estimé que les effets sur la fonction respiratoire notés à la dose de 1 mg/kg (exposition environ 4 fois supérieure à celle observée aux doses cliniques chez l'humain, d'après la C<sub>max</sub>) n'étaient pas indésirables.

## **TOXICOLOGIE**

### **Toxicité d'une dose unique et de doses répétées**

Les principales observations potentiellement pertinentes pour l'humain concernant les organes cibles des effets toxiques du palbociclib intéressaient notamment les organes hémato-lymphopoïétiques et les organes reproducteurs mâles chez le rat et le chien, dans des études ayant duré jusqu'à 39 semaines. On a remarqué chez le rat seulement une altération du métabolisme du glucose associée à des effets toxiques pancréatiques et à des altérations secondaires de l'œil, des reins et du tissu adipeux (études  $\geq 15$  semaines), ainsi que des effets toxiques osseux et dentaires, après 27 semaines d'administration. Ces effets toxiques généraux étaient habituellement observés à des expositions jugées pertinentes sur le plan clinique, d'après l'ASC. On n'a pas établi si les altérations de l'homéostasie du glucose et les altérations pancréatiques, oculaires, rénales et osseuses étaient réversibles après une interruption de 12 semaines de l'administration du palbociclib. En revanche, on a observé une réversibilité partielle ou totale des effets sur les organes hémato-lymphopoïétiques, les organes reproducteurs mâles, la dentition et le tissu adipeux.

### **Carcinogénèse**

On a évalué la carcinogénicité du palbociclib au cours d'une étude de 6 mois chez des souris transgéniques et d'une étude de 2 ans chez des rats. Le palbociclib s'est révélé non carcinogène chez les souris transgéniques à des doses allant jusqu'à 60 mg/kg/jour (dose sans effet observé [DSEO] correspondant environ à 11 fois l'exposition clinique chez l'humain d'après l'ASC). Les signes de néoplasie associés au palbociclib chez le rat comprenaient une incidence accrue de tumeurs des cellules microgliales dans le système nerveux central des mâles (à la dose de 30 mg/kg/jour); aucun signe de néoplasie n'a été décelé chez les rates, toutes doses confondues jusqu'à 200 mg/kg/jour. La DSEO pour les effets carcinogènes du palbociclib était de 10 mg/kg/jour (environ 2 fois l'exposition clinique chez l'humain d'après l'ASC) chez les mâles et de 200 mg/kg/jour (environ 4 fois l'exposition clinique chez l'humain d'après l'ASC) chez les femelles. La pertinence pour l'humain de tels signes de néoplasie chez le rat mâle reste à confirmer.

### **Génotoxicité**

Le palbociclib ne s'est pas révélé mutagène lors d'un test de mutation bactérienne inverse (test d'Ames) et il n'a pas induit d'aberrations structurales lors d'un test d'aberrations chromosomiques sur lymphocytes humains réalisé *in vitro*. Le palbociclib a induit la formation de micronoyaux suivant un mécanisme aneugène dans les cellules d'ovaires de hamsters chinois (*in vitro*) et dans la moelle osseuse de rats mâles auxquels il avait été administré à des doses  $\geq 100$  mg/kg/jour. La dose à effet nul pour l'aneugénicité correspondait à une exposition environ 7 fois supérieure à celle observée aux doses cliniques chez l'humain, d'après l'ASC.

### **Toxicité pour la reproduction et le développement**

Selon une étude sur la fécondité des rates, aucune des doses de palbociclib évaluées, lesquelles pouvaient atteindre 300 mg/kg/jour (exposition environ 3 fois supérieure à celle observée aux

doses cliniques chez l'humain, d'après l'ASC), n'a eu d'effet sur l'accouplement ou la fécondité. Par ailleurs, aucun effet toxique sur les tissus reproducteurs femelles n'a été noté dans le cadre d'études ayant porté sur la toxicité de doses répétées de palbociclib pouvant atteindre 300 mg/kg/jour chez la rate et 3 mg/kg/jour chez la chienne (expositions environ 5 et 3 fois supérieures à celle observée aux doses cliniques chez l'humain, d'après l'ASC). D'après des données d'observation non cliniques chez le rat et le chien, on croit que le palbociclib est susceptible d'altérer la fonction de reproduction et la fertilité chez l'homme. Parmi les altérations associées au palbociclib qui intéressaient les testicules, les épидидymes, la prostate et les vésicules séminales, on comptait une diminution du poids des organes, une atrophie ou une dégénérescence, une hypospermie, des débris cellulaires intratubulaires, une asthénospermie et une oligospermie ainsi qu'une diminution de la sécrétion. Ces constatations ont été faites chez le rat et/ou le chien à des expositions  $\geq 9$  fois supérieures à celle observée aux doses cliniques chez l'humain d'après l'ASC ou à des expositions correspondant à une dose clinique infrathérapeutique chez l'humain d'après l'ASC. On a observé une réversibilité partielle des effets toxiques sur les organes reproducteurs mâles chez le rat et le chien après des interruptions respectives de 4 et de 12 semaines de l'administration du palbociclib. Malgré les altérations touchant les organes reproducteurs des mâles, à des taux d'exposition 13 fois supérieurs, selon les prévisions, à ceux observés chez l'humain à la dose clinique d'après l'ASC, le palbociclib n'a eu aucun effet sur l'accouplement ni sur la fertilité des rats mâles. Cela dit, le taux de gestation des femelles qui se sont accouplées avec les mâles concernés était plus faible (88,9 %) que celui enregistré chez les femelles qui se sont accouplées avec les mâles ayant reçu une faible dose et avec les témoins (100 %).

Le palbociclib s'est révélé fœtotoxique chez les femelles gravides. On a remarqué une augmentation de l'incidence d'anomalies squelettiques (côtes cervicales) à des doses  $\geq 100$  mg/kg/jour chez le rat. Lorsqu'il a été administré à des rates gravides, le palbociclib a entraîné une diminution du poids des fœtus à la dose de 300 mg/kg/jour (exposition 3 fois supérieure à celle observée aux doses cliniques chez l'humain, d'après l'ASC), qui est toxique pour la mère. Lorsqu'il a été administré à des lapines gravides à la dose de 20 mg/kg/jour (exposition 4 fois supérieure à celle observée aux doses cliniques chez l'humain, d'après l'ASC), qui est toxique pour la mère, il a entraîné une augmentation de l'incidence d'anomalies squelettiques, y compris un rétrécissement des phalanges des pattes avant des lapereaux. L'exposition réelle du fœtus et le passage transplacentaire n'ont pas été étudiés.

## RÉFÉRENCES

1. Finn RS, Crown JP, Lang I, *et al.* The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* (publication en ligne le 16 décembre 2014).
2. Slamon, DJ; Hurvitz, SA; Applebaum, S; Glaspy, JA; Allison, MK; DiCarlo, BA; Courtney, RD; Kim, ST; Randolph, S; Finn, RS. Phase I study of PD 0332991, cyclin-D kinase (CDK) 4/6 inhibitor in combination with letrozole for first-line treatment of patients with ER-positive HER2-negative breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2010;28(15, Suppl. S).
3. Flaherty KT, Lorusso PM, Demichele A, Abramson VG, Courtney R, Randolph SS, Shaik MN, Wilner KD, O'Dwyer PJ, Schwartz GK. Phase I, dose-escalation trial of the oral cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor PD 0332991, administered using a 21-day schedule in patients with advanced cancer. *Clin Cancer Res* 2012;18(2):568-76.
4. Finn RS, Dering J, Conklin D, Kalous O, Cohen DJ, Desai AJ, Ginther C, Atefi M, Chen I, Fowst C, Los G, Slamon DJ. PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro. *Breast Cancer Res* 2009;11(5):R77.
5. Lange CA, Yee D. Killing the second messenger: targeting loss of cell cycle control in endocrine-resistant breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2011;18(4):C19-24.
6. Toogood PL, Harvey PJ, Repine JT, *et al.* Discovery of potent and selective inhibitor of cyclin-dependent kinase 4/6. *J Med Chem* 2005;48:2388-2406.
7. Fry DW, Harvey PJ, Keller PR, *et al.* Specific inhibition of cyclin-dependent kinase 4/6 by PD 0332991 and associated antitumor activity in human tumor xenografts. *Mol Cancer Ther* 2004;3(11):1427-37.
8. Dickson MA. Molecular Pathways: CDK4 Inhibitors for Cancer Therapy. *Clin Cancer Res* 2014;20(13):3379-83.
9. Rocca A, Farolfi A, Bravaccini S, Schirone A, Amadori D. Palbociclib (PD 0332991): targeting the cell cycle machinery in breast cancer. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15(3):407-20.
10. Turner NC, Ro J, Andre F, *et al.* Palbociclib in Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *NEJM*. 2015;373(3):209-19.
11. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, *et al.* Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3):

final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial.  
*Lancet Oncol.* 2016;17(4):425-39.

**VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT.**

**RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS**

**PrIBRANCE<sup>MD</sup>  
Capsules de palbociclib**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **IBRANCE** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **IBRANCE** sont disponibles.

Vous recevrez **IBRANCE** en association avec un médicament appartenant à la classe des inhibiteurs de l'aromatase ou avec le fulvestrant pour le traitement de votre cancer du sein. Vous devez lire attentivement le présent feuillet, ainsi que celui qui contient les renseignements destinés aux patients traités par ces autres médicaments.

**Mises en garde et précautions importantes**

**IBRANCE** doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'administration des médicaments anticancéreux.

- **IBRANCE** peut entraîner une diminution excessive du nombre de globules blancs dans le sang.

**Pourquoi utilise-t-on IBRANCE?**

**IBRANCE** est un médicament d'ordonnance. Il est utilisé pour le traitement des cancers du sein qui se sont propagés à d'autres parties du corps. Il est utilisé avec :

- Des inhibiteurs de l'aromatase
  - Chez les femmes ménopausées ou chez les hommes, pour le traitement de cancers du sein qui sont dits « RE+ » (cancers caractérisés par la présence de récepteurs d'estrogènes).
- Du fulvestrant
  - Pour le traitement des cancers du sein qui sont dits « RH+ » (cancers caractérisés par la présence de récepteurs hormonaux) qui n'ont pas répondu à d'autres traitements hormonaux. Les femmes qui ne sont pas encore ménopausées doivent prendre **IBRANCE** avec un médicament qui empêche le fonctionnement des ovaires.

**Comment IBRANCE agit-il?**

Le palbociclib appartient à une classe de médicaments appelés « inhibiteurs de protéine kinase ». Ce type de médicament empêche les cellules cancéreuses de se diviser et il freine leur croissance. Lorsqu'**IBRANCE** est administré en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou le fulvestrant, il peut ralentir la croissance des cellules du cancer du sein et leur propagation vers

d'autres parties du corps.

### **Quels sont les ingrédients des capsules IBRANCE?**

Ingrédient médicamenteux : palbociclib

Ingrédients non médicamenteux : hydroxyde d'ammonium, silice colloïdale, gélatine, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, propylène glycol, oxyde de fer rouge, gomme laque, siméthicone, glycolate d'amidon sodique, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune

### **Sous quelles formes se présente IBRANCE?**

Capsules de 75, 100 et 125 mg

**REMARQUE :** IBRANCE est aussi offert en **comprimés**.

**Risque d'erreur de médication :** Assurez-vous de suivre les directives sur la façon de prendre les capsules IBRANCE. Elles doivent être prises avec des aliments.

### **IBRANCE ne doit pas être utilisé si :**

Vous êtes allergique au palbociclib ou à n'importe quel autre ingrédient d'IBRANCE.

**Pour essayer d'éviter les effets secondaires et pour assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre IBRANCE. Informez-le de toutes vos maladies ou problèmes de santé, notamment si :**

- Vous avez de la fièvre, des frissons ou vous constatez tout autre signe ou symptôme d'une éventuelle infection.
- Vous avez des problèmes cardiaques, notamment une maladie appelée « syndrome du QT long ».
- Vous avez des problèmes de rein ou de foie.
- Vous souffrez d'un autre problème de santé, quel qu'il soit.
- Vous êtes enceinte ou vous avez l'intention de le devenir. IBRANCE pourrait avoir des effets nocifs pour le bébé à naître.
- Vous êtes en âge d'avoir des enfants. L'emploi d'IBRANCE n'est recommandé que chez les femmes qui sont ménopausées, ou qui ne sont pas ménopausées et qui prennent un médicament qui empêche leurs ovaires de produire des œstrogènes. Si vous êtes en âge de procréer et que vous prenez IBRANCE, vous devez utiliser une méthode contraceptive pendant toute la durée du traitement et pendant au moins 21 jours après la fin de celui-ci. Discutez avec votre médecin des méthodes contraceptives qui pourraient vous convenir. Si vous tombez enceinte, dites-le à votre médecin sans tarder.
- Vous êtes un homme dont la partenaire est apte à avoir des enfants, auquel cas vous devez utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement par IBRANCE et pendant au moins 97 jours après la prise de la dernière dose d'IBRANCE.
- Vous êtes un homme; vous devez alors envisager le recours à une méthode de conservation du sperme avant d'entreprendre un traitement par IBRANCE.
- Vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter. On ignore si IBRANCE passe dans le lait maternel. Votre médecin et vous déciderez ensemble si vous devez prendre IBRANCE ou si vous devez allaiter, car vous ne devez pas faire les deux.

## **Autres mises en garde :**

IBRANCE peut entraîner :

- **des infections graves ou potentiellement mortelles.** Votre médecin déterminera quand se feront les prises de sang et en interprétera les résultats. Prévenez-le immédiatement si vous avez de la fièvre, des frissons ou si vous constatez tout autre signe ou symptôme d'une éventuelle infection.
- **une neutropénie et une leucopénie** (faible nombre de globules blancs)
- **une anémie** (faible nombre de globules rouges)
- **des troubles pulmonaires (pneumonite).** Durant le traitement, IBRANCE peut causer une inflammation sévère des poumons pouvant être mortelle. Avisez votre médecin sans tarder si vous constatez l'apparition ou l'aggravation des symptômes suivants : difficulté à respirer ou essoufflement, toux avec ou sans mucus ou douleur thoracique.

IBRANCE ne doit pas être administré aux personnes âgées de moins de 18 ans (c'est-à-dire aux enfants et aux adolescents).

**Conduite automobile et utilisation de machines :** IBRANCE peut entraîner de la fatigue et provoquer des étourdissements. Par conséquent, faites preuve de prudence si vous devez prendre le volant ou utiliser des machines pendant le traitement.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits de médecine douce, etc.**

Sachez quels médicaments vous prenez. Conservez une liste de vos médicaments et montrez-la à votre médecin ou à votre pharmacien chaque fois que vous vous en faites prescrire un nouveau.

## **Les produits ci-dessous pourraient interagir avec IBRANCE :**

- anti-infectieux (antibiotiques; p. ex., clarithromycine, nafcilline, rifampine et tétracycline);
- médicaments destinés au traitement des infections fongiques (p. ex., kétoconazole, itraconazole, posaconazole et voriconazole);
- certains médicaments contre l'hypertension ou « haute pression » (p. ex., bosentan);
- médicaments contre le VIH (p. ex., saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, lopinavir, éfavirenz et étravirine);
- antiviraux (p. ex., télaprèvir);
- antidépresseurs (p. ex., néfazodone);
- médicaments destinés au traitement de l'épilepsie (p. ex., carbamazépine et phénytoïne);
- médicaments utilisés pour le traitement de certains troubles du sommeil (p. ex., modafinil);
- millepertuis;
- ne consommez pas de pamplemousses, de jus de pamplemousse, ni de produits renfermant des extraits de ce fruit, ni de caramboles, de grenades, d'oranges de Séville ou d'autres fruits semblables, car ils peuvent modifier la quantité d'IBRANCE présente dans votre organisme.



**D'autres médicaments que ceux qui ont été énumérés ci-dessus sont susceptibles d'interagir avec IBRANCE.**

### **Comment prendre les capsules IBRANCE?**

Prenez toujours les capsules IBRANCE exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. En cas de doute, vérifiez auprès de votre professionnel de la santé.

Vérifiez que le pharmacien vous a bien remis des **capsules** IBRANCE. Les capsules et les comprimés IBRANCE ne se prennent pas de la même façon.

- **Prenez les capsules avec des aliments** une fois par jour pendant 21 jours, puis arrêtez pendant 7 jours (3 semaines de traitement, 1 semaine de repos), pour un cycle de 28 jours.
- Les capsules IBRANCE doivent être avalées entières, **SANS** avoir été mâchées, écrasées, ni ouvertes. **NE** prenez **PAS** les capsules si elles sont cassées ou fendues, ou si elles semblent endommagées.
- La dose d'IBRANCE doit être prise environ à la même heure tous les jours.
- Si vous vomissez après avoir pris une dose d'IBRANCE, ne prenez pas une dose supplémentaire. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle.

**Dose initiale recommandée : 125 mg**

### **Dose habituelle chez l'adulte :**

Capsule : Une capsule IBRANCE avec des aliments une fois par jour pendant 21 jours suivis de 7 jours sans traitement par IBRANCE.

Votre médecin pourrait réduire votre dose, reporter votre traitement ou l'arrêter complètement. Il pourrait le faire si vous éprouvez des effets secondaires pendant votre traitement par IBRANCE.

### **Surdose :**

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité d'IBRANCE, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

### **Dose oubliée :**

Si un jour vous oubliez de prendre une dose, il ne faut pas prendre de dose supplémentaire le lendemain. Prenez simplement la dose suivante à l'heure habituelle.

### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à IBRANCE?**

Lorsque vous prenez IBRANCE, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si pendant votre traitement par IBRANCE vous ressentez des effets secondaires (qu'ils soient énumérés ici ou non), faites-en part à votre professionnel de la santé. Consultez également l'encadré Mises en garde et précautions importantes.

Effets secondaires possibles :

- Diminution du nombre de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes dans le sang
- Essoufflement
- Faiblesse ou fatigue
- Toux
- Plaies dans la bouche
- Éclaircissement de la chevelure ou perte de cheveux inhabituels
- Nausées, vomissements
- Ecchymoses (bleus)
- Perte d'appétit
- Picotements ou sensations anormales (en particulier dans les bras et dans les jambes)
- Saignement de nez
- Mal de tête
- Diarrhée
- Constipation
- Éruption cutanée

<b>Effets secondaires graves et mesure à prendre</b>			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
<b>TRÈS FRÉQUENT</b>			
<b>Anémie</b> (faible nombre de globules rouges) : fatigue, baisse d'énergie, faiblesse, essoufflement		√	
<b>Neutropénie et leucopénie</b> (faible nombre de globules blancs) : infection, fièvre		√	
<b>Infections</b> : fièvre, frissons, étourdissements, faiblesse, essoufflement		√	
<b>FRÉQUENT</b>			
<b>Thrombocytopénie</b> (faible taux de plaquettes) : tendance accrue aux ecchymoses ou aux saignements		√	
Diarrhée	√		
Fièvre		√	
<b>INCONNU</b>			

<b>Troubles pulmonaires (pneumonie) :</b> difficulté à respirer ou essoufflement, toux avec ou sans mucus ou douleur thoracique		√	
---	--	---	--

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici, ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

**Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

**Conservation :**

Capsules : Conserver entre 15 et 30 °C.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

**Pour en savoir plus sur IBRANCE :**

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le [site Web de Santé Canada](https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html) (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>), sur le site du fabricant (<http://www.pfizer.ca>) ou encore, en composant le 1-800-463-6001.

Le présent feuillet a été rédigé par Pfizer Canada SRI

Dernière révision : 30 octobre 2019

**VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT.**

**RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS**

**PrIBRANCE<sup>MD</sup>  
Comprimés de palbociclib**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **IBRANCE** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **IBRANCE** sont disponibles.

Vous recevrez **IBRANCE** en association avec un médicament appartenant à la classe des inhibiteurs de l'aromatase ou avec le fulvestrant pour le traitement de votre cancer du sein. Vous devez lire attentivement le présent feuillet, ainsi que celui qui contient les renseignements destinés aux patients traités par ces autres médicaments.

**Mises en garde et précautions importantes**

**IBRANCE** doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'administration des médicaments anticancéreux.

- **IBRANCE** peut entraîner une diminution excessive du nombre de globules blancs dans le sang.

**Pourquoi utilise-t-on IBRANCE?**

**IBRANCE** est un médicament d'ordonnance. Il est utilisé pour le traitement des cancers du sein qui se sont propagés à d'autres parties du corps. Il est utilisé avec :

- Des inhibiteurs de l'aromatase
  - Chez les femmes ménopausées ou chez les hommes, pour le traitement de cancers du sein qui sont dits « RE+ » (cancers caractérisés par la présence de récepteurs d'estrogènes).
- Du fulvestrant
  - Pour le traitement des cancers du sein qui sont dits « RH+ » (cancers caractérisés par la présence de récepteurs hormonaux) qui n'ont pas répondu à d'autres traitements hormonaux. Les femmes qui ne sont pas encore ménopausées doivent prendre **IBRANCE** avec un médicament qui empêche le fonctionnement des ovaires.

**Comment IBRANCE agit-il?**

Le palbociclib appartient à une classe de médicaments appelés « inhibiteurs de protéine kinase ». Ce type de médicament empêche les cellules cancéreuses de se diviser et il freine leur croissance. Lorsqu'**IBRANCE** est administré en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou le fulvestrant, il peut ralentir la croissance des cellules du cancer du sein et leur propagation vers

d'autres parties du corps.

### **Quels sont les ingrédients des comprimés IBRANCE?**

Ingrédient médicamenteux : palbociclib

Ingrédients non médicamenteux : silice colloïdale, crospovidone, bleu n° 2 FD&C sur substrat d'aluminium, hypromellose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, oxyde de fer rouge (comprimés à 75 et à 125 mg), acide succinique, dioxyde de titane, triacétine et oxyde de fer jaune (comprimés à 100 mg)

### **Sous quelles formes se présente IBRANCE?**

Comprimés de 75, 100 et 125 mg

**REMARQUE :** IBRANCE est aussi offert en **capsules**.

**Risque d'erreur de médication :** Assurez-vous de suivre les directives sur la façon de prendre les comprimés IBRANCE. Ils peuvent être pris avec ou sans nourriture.

### **IBRANCE ne doit pas être utilisé si :**

Vous êtes allergique au palbociclib ou à n'importe quel autre ingrédient d'IBRANCE.

**Pour essayer d'éviter les effets secondaires et pour assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre IBRANCE. Informez-le de toutes vos maladies ou problèmes de santé, notamment si :**

- Vous avez de la fièvre, des frissons ou vous constatez tout autre signe ou symptôme d'une éventuelle infection.
- Vous avez des problèmes cardiaques, notamment une maladie appelée « syndrome du QT long ».
- Vous avez des problèmes de rein ou de foie.
- Vous souffrez d'un autre problème de santé, quel qu'il soit.
- Vous êtes enceinte ou vous avez l'intention de le devenir. IBRANCE pourrait avoir des effets nocifs pour le bébé à naître.
- Vous êtes en âge d'avoir des enfants. L'emploi d'IBRANCE n'est recommandé que chez les femmes qui sont ménopausées, ou qui ne sont pas ménopausées et qui prennent un médicament qui empêche leurs ovaires de produire des œstrogènes. Si vous êtes en âge de procréer et que vous prenez IBRANCE, vous devez utiliser une méthode contraceptive pendant toute la durée du traitement et pendant au moins 21 jours après la fin de celui-ci. Discutez avec votre médecin des méthodes contraceptives qui pourraient vous convenir. Si vous tombez enceinte, dites-le à votre médecin sans tarder.
- Vous êtes un homme dont la partenaire est apte à avoir des enfants, auquel cas vous devez utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement par IBRANCE et pendant au moins 97 jours après la prise de la dernière dose d'IBRANCE.
- Vous êtes un homme; vous devez alors envisager le recours à une méthode de conservation du sperme avant d'entreprendre un traitement par IBRANCE.
- Vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter. On ignore si IBRANCE passe dans le lait maternel. Votre médecin et vous déciderez ensemble si vous devez prendre IBRANCE ou si vous devez allaiter, car vous ne devez pas faire les deux.

## **Autres mises en garde :**

IBRANCE peut entraîner :

- **des infections graves ou potentiellement mortelles.** Votre médecin déterminera quand se feront les prises de sang et en interprétera les résultats. Prévenez-le immédiatement si vous avez de la fièvre, des frissons ou si vous constatez tout autre signe ou symptôme d'une éventuelle infection.
- **une neutropénie et une leucopénie** (faible nombre de globules blancs)
- **une anémie** (faible nombre de globules rouges)
- **des troubles pulmonaires (pneumonite).** Durant le traitement, IBRANCE peut causer une inflammation sévère des poumons pouvant être mortelle. Avisez votre médecin sans tarder si vous constatez l'apparition ou l'aggravation des symptômes suivants : difficulté à respirer ou essoufflement, toux avec ou sans mucus ou douleur thoracique.

IBRANCE ne doit pas être administré aux personnes âgées de moins de 18 ans (c'est-à-dire aux enfants et aux adolescents).

**Conduite automobile et utilisation de machines :** IBRANCE peut entraîner de la fatigue et provoquer des étourdissements. Par conséquent, faites preuve de prudence si vous devez prendre le volant ou utiliser des machines pendant le traitement.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels, produits de médecine douce, etc.**

Sachez quels médicaments vous prenez. Conservez une liste de vos médicaments et montrez-la à votre médecin ou à votre pharmacien chaque fois que vous vous en faites prescrire un nouveau.

## **Les produits ci-dessous pourraient interagir avec IBRANCE :**

- anti-infectieux (antibiotiques; p. ex., clarithromycine, nafcilline, rifampine et tétracycline);
- médicaments destinés au traitement des infections fongiques (p. ex., kétoconazole, itraconazole, posaconazole et voriconazole);
- certains médicaments contre l'hypertension ou « haute pression » (p. ex., bosentan);
- médicaments contre le VIH (p. ex., saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, lopinavir, éfavirenz et étravirine);
- antiviraux (p. ex., télaprévir);
- antidépresseurs (p. ex., néfazodone);
- médicaments destinés au traitement de l'épilepsie (p. ex., carbamazépine et phénytoïne);
- médicaments utilisés pour le traitement de certains troubles du sommeil (p. ex., modafinil);
- millepertuis;
- ne consommez pas de pamplemousses, de jus de pamplemousse, ni de produits renfermant des extraits de ce fruit, ni de caramboles, de grenades, d'oranges de Séville ou d'autres fruits semblables, car ils peuvent modifier la quantité d'IBRANCE présente dans votre organisme.

**D'autres médicaments que ceux qui ont été énumérés ci-dessus sont susceptibles d'interagir avec IBRANCE.**

### **Comment prendre les comprimés IBRANCE?**

Prenez toujours les comprimés IBRANCE exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. En cas de doute, vérifiez auprès de votre professionnel de la santé.

Vérifiez que le pharmacien vous a bien remis des **comprimés** IBRANCE. Les comprimés et les capsules IBRANCE ne se prennent pas de la même façon.

- **Prenez les comprimés avec ou sans nourriture** une fois par jour pendant 21 jours, puis arrêtez pendant 7 jours (3 semaines de traitement, 1 semaine de repos), pour un cycle de 28 jours.
- Les comprimés IBRANCE doivent être avalés entiers, SANS avoir été mâchés, écrasés, ni coupés. NE prenez PAS les comprimés s'ils sont cassés ou fendus, ou s'ils semblent endommagés.
- La dose d'IBRANCE doit être prise environ à la même heure tous les jours.
- Si vous vomissez après avoir pris une dose d'IBRANCE, ne prenez pas une dose supplémentaire. Prenez la dose suivante à l'heure habituelle.

**Dose initiale recommandée : 125 mg**

### **Dose habituelle chez l'adulte :**

Comprimé : Un comprimé IBRANCE avec ou sans nourriture une fois par jour pendant 21 jours suivis de 7 jours sans traitement par IBRANCE.

Votre médecin pourrait réduire votre dose, reporter votre traitement ou l'arrêter complètement. Il pourrait le faire si vous éprouvez des effets secondaires pendant votre traitement par IBRANCE.

### **Surdose :**

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité d'IBRANCE, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

### **Dose oubliée :**

Si un jour vous oubliez de prendre une dose, il ne faut pas prendre de dose supplémentaire le lendemain. Prenez simplement la dose suivante à l'heure habituelle.

### **Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à IBRANCE?**

Lorsque vous prenez IBRANCE, vous pourriez ressentir des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si pendant votre traitement par IBRANCE vous ressentez des effets

secondaires (qu'ils soient énumérés ici ou non), faites-en part à votre professionnel de la santé. Consultez également l'encadré Mises en garde et précautions importantes.

Effets secondaires possibles :

- Diminution du nombre de globules blancs, de globules rouges et de plaquettes dans le sang
- Essoufflement
- Faiblesse ou fatigue
- Toux
- Plaies dans la bouche
- Éclaircissement de la chevelure ou perte de cheveux inhabituels
- Nausées, vomissements
- Ecchymoses (bleus)
- Perte d'appétit
- Picotements ou sensations anormales (en particulier dans les bras et dans les jambes)
- Saignement de nez
- Mal de tête
- Diarrhée
- Constipation
- Éruption cutanée

<b>Effets secondaires graves et mesure à prendre</b>			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
<b>TRÈS FRÉQUENT</b>			
<b>Anémie</b> (faible nombre de globules rouges) : fatigue, baisse d'énergie, faiblesse, essoufflement		√	
<b>Neutropénie et leucopénie</b> (faible nombre de globules blancs) : infection, fièvre		√	
<b>Infections</b> : fièvre, frissons, étourdissements, faiblesse, essoufflement		√	
<b>FRÉQUENT</b>			
<b>Thrombocytopénie</b> (faible taux de plaquettes) : tendance accrue aux ecchymoses ou aux saignements		√	



Diarrhée	√		
Fièvre		√	
<b>INCONNU</b>			
<b>Troubles pulmonaires (pneumonite) :</b> difficulté à respirer ou essoufflement, toux avec ou sans mucus ou douleur thoracique		√	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici, ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

### Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

### Conservation :

Comprimés : Conserver entre 15 et 30 °C dans les plaquettes alvéolées d'origine pour protéger le produit de l'humidité.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

### Pour en savoir plus sur IBRANCE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le [site Web de Santé Canada](https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html) (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>), sur le site du fabricant (<http://www.pfizer.ca>) ou encore, en composant le 1-800-463-6001.

Le présent feuillet a été rédigé par Pfizer Canada SRI.

Dernière révision : 30 octobre 2019