

MONOGRAPHIE DU PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

^{Pr}**TARO-PALBOCICLIB**

Palbociclib

Comprimés dosés à 75 mg, à 100 mg et à 125 mg pour administration orale

Inhibiteur de protéine kinase

Taro Pharmaceuticals Inc.
130 East Drive
Brampton (Ontario)
L6T 1C1

Date d'autorisation initiale :
17 septembre 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 265534

**RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE
S.O.**

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	5
4.4 Administration	7
4.5 Dose omise.....	7
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1 Populations particulières	12
7.1.1 Femmes enceintes.....	12
7.1.2 Femmes qui allaitent	12
7.1.3 Enfants.....	12
7.1.4 Personnes âgées.....	13
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	13
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	13
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques	13
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	17
8.4 Résultats hématologiques et biochimiques anormaux	18
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation	19
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	19
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	19
9.4 Interactions médicament-médicament	20
9.5 Interactions médicament-aliment	21
9.6 Interactions médicament-plante médicinale	22

9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	22
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	22
10.1	Mode d'action	22
10.2	Pharmacodynamie.....	22
10.3	Pharmacocinétique	23
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	26
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANUTENTION.....	26
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		27
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	27
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	27
14.1	Études cliniques par indication.....	27
14.2	Études comparatives de biodisponibilité.....	38
15	MICROBIOLOGIE	39
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	40
17	MONOGRAPHIES DE PRODUITS À L'APPUI.....	41
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS		42

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

TARO-PALBOCICLIB (comprimés de 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 les hommes; ou
- le fulvestrant, chez les patients dont la maladie a évolué après un traitement endocrinien antérieur. Les femmes en préménopause ou en périménopause doivent également recevoir un analogue de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LH-RH).

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

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) :

D'après le peu de données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité du palbociclib n'ont pas été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population (*voir* [7.1.3 Enfants](#) et [10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) :

Dans le cadre de l'étude PALOMA-2, 181 (41 %) des 444 patientes qui ont reçu le palbociclib étaient âgées de 65 ans ou plus. En outre, 86 (25 %) des 347 patientes qui ont reçu l'association palbociclib-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 du palbociclib, quelle que soit l'étude considérée. Cela dit, des épisodes d'anémie ont été signalés plus souvent chez les patientes traitées par l'association palbociclib-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 palbociclib-fulvestrant qui avaient 65 ans ou plus et celles qui avaient moins de 65 ans (*voir* [7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

- Le palbociclib est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à un ingrédient de sa présentation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

Le traitement par TARO-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 le palbociclib :

- Neutropénie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie](#))

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

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

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La posologie recommandée pour le traitement par TARO-PALBOCICLIB (palbociclib) est 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.

TARO-PALBOCICLIB 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 Tableau 1, 2 et 3.

Tableau 1 – Modifications de la dose de TARO-PALBOCICLIB 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 2 – Modification de la dose de TARO-PALBOCICLIB et prise en charge associée – Effets toxiques hématologiques^a

<p>Effectuer un hémogramme avant l’instauration du traitement par TARO-PALBOCICLIB, au début de chaque cycle, le 15^e jour des deux premiers cycles, et selon les indications cliniques.</p> <p>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.</p>	
Grade selon les critères CTCAE	Modifications de la dose
Grade 1 ou 2	Aucun ajustement posologique n’est nécessaire.
Grade 3	<p><u>1^{er} jour du cycle :</u> Interrompre le traitement par TARO-PALBOCICLIB, effectuer un autre hémogramme dans la semaine qui suit. Dès que l’anomalie a rétrogradé à un grade ≤ 2, entreprendre le cycle suivant à la <i>même dose</i>.</p> <p><u>15^e jour des 2 premiers cycles :</u> En cas d’anomalie de grade 3 au 15^e jour, poursuivre le traitement par TARO-PALBOCICLIB à la même dose pour terminer le cycle et effectuer un autre hémogramme le 22^e jour. En cas d’anomalie de grade 4 au 22^e 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 neutropénie tarde (> 1 semaine) ou en cas de récurrence d’une neutropénie de grade 3 au 1^{er} jour d’un cycle subséquent.</p>
Neutropénie de grade 3 ^b associée à une infection et/ou à de la fièvre (température ≥ 38,5 °C)	<p><u>À n’importe quel stade du traitement :</u> Interrompre le traitement par TARO-PALBOCICLIB jusqu’à ce que l’anomalie ait rétrogradé à un grade ≤ 2. 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 TARO-PALBOCICLIB jusqu’à ce que l’anomalie ait rétrogradé à un grade ≤ 2. Reprendre le traitement à la <i>dose inférieure la plus proche</i>.</p>

Grades établis selon les critères CTCAE 4.0.

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

^a 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).

^b Grade 1 : NAN = < LIN-1500/mm³; grade 2 : NAN = 1000-< 1500/mm³; grade 3 : NAN = 500-< 1000/mm³; grade 4 : NAN < 500/mm³

Tableau 3 – Modification de la dose de TARO-PALBOCICLIB 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 ≥ 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"> • un grade ≤ 1; • un grade ≤ 2 (si on estime qu'ils ne représentent pas un risque pour le patient) <p>Reprendre le traitement à la dose inférieure la plus proche.</p>

Grade établi selon les critères CTCAE 4.0.

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 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques](#)).

Les patients atteints d'une pneumopathie interstitielle ou d'une pneumonite sévères doivent cesser définitivement de prendre TARO-PALBOCICLIB ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil respiratoire](#)).

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 de TARO-PALBOCICLIB est de 75 mg 1 fois par jour, selon un schéma 3/1 ([voir 10.3 Pharmacocinétique](#)).

Insuffisance rénale : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (clairance de la créatinine [CrCl] ≥ 15 mL/min). On ne dispose pas de données sur des patients qui doivent subir une hémodialyse ([voir 10.3 Pharmacocinétique](#)).

4.4 Administration

Les comprimés TARO-PALBOCICLIB peuvent être pris avec ou sans nourriture.

Il faut conseiller aux patients de prendre TARO-PALBOCICLIB 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.

4.5 Dose omise

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 comprimés TARO-PALBOCICLIB doivent être avalés entiers (sans que les comprimés soient mâchés, écrasés ou coupés au préalable). Il ne faut pas ingérer de comprimés qui sont brisés ou fendus, ou qui ont été altérés de quelque autre manière que ce soit.

5 SURDOSAGE

On ne connaît aucun antidote de TARO-PALBOCICLIB (palbociclib). Le traitement du surdosage par TARO-PALBOCICLIB consiste en des mesures générales de soutien.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 4 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à 75, à 100 et à 125 mg	Acide citrique anhydre, dioxyde de silice colloïdale, crospovidone, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, fumarate de stéaryle sodique, acide succinique. Matériau d'enrobage du film : Comprimés de 75 mg et 125 mg : FD&C bleu n°2, hypromellose, oxyde de fer rouge, dioxyde de titane et triacétine. Comprimés de 100 mg : FD&C bleu n°2, hypromellose, oxyde de fer jaune, dioxyde de titane et triacétine.

Les teneurs et les modes de conditionnement de TARO-PALBOCICLIB (palbociclib) sont énumérées ci-dessous :

Comprimés TARO-PALBOCICLIB		
Conditionnement	Teneur(mg)	Description de la forme posologique
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 l'inscription en creux « S28 » d'un côté et sans inscription 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 l'inscription en creux « S27 » d'un côté et sans inscription 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 l'inscription en creux « S26 » d'un côté et sans inscription de l'autre

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Généralités

Interactions médicament-médicament

Inhibiteurs de la CYP3A : L'administration concomitante de TARO-PALBOCICLIB 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 TARO-PALBOCICLIB (voir [9 INTERACTIONS](#)).

MÉDICAMENTEUSES).

Substrats de la CYP3A : L'administration concomitante de TARO-PALBOCICLIB et d'un substrat de la CYP3A est susceptible d'accroître l'exposition à ce substrat. En conséquence, la prudence s'impose lorsque TARO-PALBOCICLIB 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 [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)*).

Inducteurs de la CYP3A : L'utilisation concomitante de TARO-PALBOCICLIB 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 TARO-PALBOCICLIB (*voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)*).

Cancérogénèse et mutagenèse

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 [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Cancérogénicité](#)*).

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 [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)*).

Thromboembolie veineuse

Dans l'ensemble des essais cliniques (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3), des manifestations thromboemboliques veineuses ont été signalées chez 3,4 % des patientes recevant le palbociclib en association avec une endocrinothérapie (n = 872), comparativement à 1,9 % des patientes recevant l'endocrinothérapie seule (n = 471). Les manifestations thromboemboliques veineuses comprenaient l'embolie pulmonaire, l'embolie, la thrombose veineuse profonde, l'embolie périphérique et la thrombose. Il faut surveiller les patients traités par le palbociclib en vue de déceler tout signe ou symptôme de thromboembolie veineuse et instaurer le traitement médical qui s'impose, au besoin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude n'a été menée sur les effets du 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 TARO-PALBOCICLIB, les patients qui sont traités par ce médicament doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils prennent le volant ou qu'ils utilisent une machine.

Système sanguin et lymphatique

Neutropénie

La neutropénie est l'effet indésirable qui a été signalé le plus souvent chez les patientes traitées par l'association palbociclib-létrozole (80 %) et celles traitées par l'association palbociclib-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 le palbociclib et de grade 4 chez 5 % des patientes qui ont reçu le palbociclib en association avec le létrozole et 11 % de celles qui l'ont reçu en association avec le fulvestrant ([voir 8 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 ≥ 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 le palbociclib. Une (1) patiente qui recevait l'association palbociclib-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 TARO-PALBOCICLIB, au début de chaque cycle, le 15^e jour des deux premiers cycles, et selon les indications cliniques ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire](#)). En cas de neutropénie de grade 3 ou 4, il est recommandé de réduire la dose, d'interrompre le traitement ou de reporter la mise en route du cycle de traitement subséquent ([voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)). 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 palbociclib-létrozole, soit par l'association palbociclib-fulvestrant. Par ailleurs, 24 % des patientes traitées par l'association palbociclib-létrozole et 30 % des patientes traitées par l'association palbociclib-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 le palbociclib en association avec le létrozole ([voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Lors des études cliniques sur le palbociclib, la prise en charge des épisodes d'anémie et de leucopénie consistait habituellement en une interruption temporaire du traitement par le palbociclib et/ou en une réduction de la dose administrée. Il faut effectuer un hémogramme avant l'instauration du traitement par TARO-PALBOCICLIB, au début de chaque cycle, le 15^e jour des deux premiers cycles, et selon les indications cliniques ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire et 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

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 de TARO-PALBOCICLIB est de 75 mg 1 fois par jour, selon un schéma 3/1 ([voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique et 10.3 Pharmacocinétique](#)). On ne possède pas de données sur l'efficacité et l'innocuité du palbociclib 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.

Systeme immunitaire

Infections

TARO-PALBOCICLIB peut prédisposer certains patients aux infections. Des cas d'infection ont été

signalés plus souvent par les patientes traitées par l'association palbociclib-létrozole (60 %) et par les patientes traitées par l'association palbociclib-fulvestrant (47 %) que par les patientes des groupes de comparaison correspondants (42 % et 31 %, respectivement). Des infections de grade ≥ 3 se sont déclarées chez 6 % des patientes qui ont reçu l'association palbociclib-létrozole et chez 3 % des patientes qui ont reçu uniquement le létrozole. En tout, 3 % des patientes qui ont reçu l'association palbociclib-fulvestrant ou l'association placebo-fulvestrant ont contracté une infection de grade ≥ 3 . Il faut surveiller les patients traités par le palbociclib en vue de déceler tout signe ou symptôme d'infection et instaurer le traitement médical qui s'impose, au besoin ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire](#)). Les médecins doivent être conscients du risque accru d'infection qui est associé au palbociclib et doivent informer les patients auxquels ils prescrivent ce médicament de leur signaler tout accès de fièvre dans les plus brefs délais.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Il faut surveiller les patients qui sont traités par TARO-PALBOCICLIB 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 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Il faut effectuer un hémogramme avant l'instauration du traitement par TARO-PALBOCICLIB, au début de chaque cycle, le 15^e 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 ([voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

Fonction rénale

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 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique et 10.3 Pharmacocinétique](#)). On ne possède pas de données sur l'efficacité et l'innocuité du palbociclib chez des patients atteints d'un cancer du sein et présentant une insuffisance rénale.

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

• Fertilité

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 10.3 Pharmacocinétique, Populations particulières et états pathologiques](#)). D'après les données non cliniques sur l'innocuité du palbociclib pour les tissus de l'appareil reproducteur masculin, le traitement par TARO-PALBOCICLIB pourrait altérer la fécondité masculine ([voir 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)).

Les hommes doivent envisager le recours à une méthode de conservation du sperme avant d'entreprendre un traitement par TARO-PALBOCICLIB. 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 et pendant au moins 97 jours après la fin de celui-ci.

Appareil respiratoire

Pneumopathie interstitielle/pneumonite

Une pneumopathie interstitielle/pneumonite sévère, menaçant la vie ou mortelle peut survenir chez les patients traités par TARO-PALBOCICLIB en association avec un traitement endocrinien.

Dans tous les essais cliniques (PALOMA-1, PALOMA-2, PALOMA-3, n = 872), 1,4 % des patientes traitées par le palbociclib ont été atteintes d'une pneumopathie interstitielle/pneumonite tous grades confondus, et 0,1 %, d'une pneumopathie interstitielle/pneumonite de grade 3; aucun cas de grade 4 ni aucun décès n'a été signalé. D'autres cas de pneumopathie interstitielle/pneumonite ont été signalés depuis la commercialisation du produit ([voir 8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation](#)), dont des cas mortels.

Il convient de surveiller l'apparition de symptômes pulmonaires évoquant une pneumopathie interstitielle/pneumonite (p. ex., hypoxie, toux, dyspnée). En cas d'apparition ou d'aggravation de symptômes respiratoires et si une pneumopathie interstitielle/pneumonite est soupçonnée, interrompre sans tarder le traitement par TARO-PALBOCICLIB et évaluer le patient. Les patients qui obtiennent un diagnostic de pneumopathie interstitielle/pneumonite sévère liée au médicament doivent cesser définitivement de prendre TARO-PALBOCICLIB ([voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude adéquate et rigoureusement contrôlée sur le palbociclib n'a été menée auprès de femmes enceintes.

TARO-PALBOCICLIB 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 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

TARO-PALBOCICLIB 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.

7.1.2 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.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Selon le peu de données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité du palbociclib n'ont pas été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population.

On a évalué l'innocuité du palbociclib au cours d'une étude de phase I menée auprès de 34 patients (âge ≥ 4 ans et ≤ 21 ans), dont 30 enfants (âge ≥ 4 ans et < 18 ans), atteints de tumeurs cérébrales évolutives ou réfractaires (à l'exception de gliomes de bas grade) et dont la protéine du rétinoblastome (pRb) était intacte. La dose maximale tolérée a été établie à 75 mg/m² administrés par voie orale une fois par jour pendant 21 jours sur un cycle de 28 jours. Les effets indésirables les plus fréquents étaient liés à la myélosuppression, les diminutions du nombre de globules blancs, de neutrophiles, de

lymphocytes et de plaquettes étant les plus courantes; ce tableau d'effets indésirables se comparait à celui observé chez les adultes. Dans l'ensemble, la marge d'innocuité concordait avec celle établie pour le palbociclib employé chez l'adulte et les affections étudiées.

7.1.4 Personnes âgées

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 palbociclib-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 palbociclib-fulvestrant, de tels épisodes ont été signalés à des fréquences similaires au sein de ces deux groupes d'âge.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité du palbociclib 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 (≥ 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 le 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^{er} cycle de traitement.

8.2 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 y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

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 (≥1/10), fréquent (≥1/100, < 1/10), peu fréquent (≥1/1 000, < 1/100), rare (≥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 palbociclib-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 le palbociclib (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 au palbociclib 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 palbociclib-létrozole durant l'étude PALOMA-2. Ces patientes avaient été réparties aléatoirement selon une proportion de 2:1 pour recevoir l'association palbociclib-létrozole ou

l'association placebo-létrozole. La durée médiane du traitement palbociclib-létrozole a été de 19,8 mois, et celle du traitement placebo-létrozole, de 13,8 mois.

Des réductions de la dose pour cause d'effet indésirable (tous grades confondus) se sont imposées chez 36 % des patientes du groupe palbociclib-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 palbociclib-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 palbociclib-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 (≥ 10 %) dans le groupe palbociclib-létrozole sont les suivants, en ordre décroissant de fréquence : neutropénie, infections, leucopénie, fatigue, nausées, alopecie, stomatite, diarrhée, anémie, éruption cutanée, asthénie, thrombocytopenie, vomissements, diminution de l'appétit, sécheresse de la peau, pyrexie et dysgueusie.

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

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

Tableau 5 – Effets indésirables signalés lors de l'étude PALOMA-2 (à une fréquence ≥ 5 % dans le groupe palbociclib-létrozole)

Effet indésirable	Palbociclib-létrozole (N = 444)			Placebo-létrozole (N = 222)		
	Tous grades confondus %	Grade 3 %	Grade 4 %	Tous grades confondus %	Grade 3 %	Grade 4 %
Troubles sanguins et lymphatiques						
Neutropénie ^a	80	56	10	6	1	1
Leucopénie ^b	39	24	1	2	0	0
Anémie ^c	24	5	< 1	9	2	0
Thrombocytopenie ^d	16	1	< 1	1	0	0
Troubles oculaires						
Augmentation du larmoiement	6	0	0	1	0	0
Troubles gastro-intestinaux						
Stomatite ^e	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 ^{f,g}	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 ^h	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

- ^{a.} Neutropénie : neutropénie et diminution du nombre de neutrophiles
- ^{b.} Leucopénie : leucopénie et diminution du nombre de globules blancs
- ^{c.} Anémie : anémie, diminution de l'hématocrite et diminution du taux d'hémoglobine
- ^{d.} Thrombocytopénie : diminution du nombre de plaquettes et thrombocytopénie
- ^{e.} Stomatite : ulcère aphteux, chéilite, glossite, glossodynie, ulcération buccale, inflammation des muqueuses, douleur buccale, gêne oropharyngée, douleur oropharyngée et stomatite
- ^{f.} 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.
- ^{g.} 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
- ^{h.} Éruption cutanée englobe les termes privilégiés suivants : éruption cutanée, éruption maculopapuleuse, éruption prurigineuse, éruption érythémateuse, éruption papuleuse, dermatite, dermatite acnéiforme et éruption toxique cutanée.

Association palbociclib-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 le palbociclib (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 au palbociclib 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 palbociclib-fulvestrant ou l'association placebo-fulvestrant.

Les effets indésirables (tous grades confondus) qui ont été signalés le plus souvent ($\geq 10\%$) dans le groupe palbociclib-fulvestrant sont les suivants : neutropénie, leucopénie, infections, fatigue, nausées, anémie, stomatite, céphalées, diarrhée, thrombocytopénie, constipation, vomissements, alopécie,

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 palbociclib-fulvestrant ont été les infections (3 %), la pyrexie (1 %), la neutropénie (1 %) et l'embolie pulmonaire (1 %).

Le tableau 6 fait état des effets indésirables signalés chez les patientes qui ont reçu l'association palbociclib-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 de palbociclib motivée par un effet indésirable de tous grades ont été observés chez 36 % des patientes traitées par l'association palbociclib-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 palbociclib-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 le palbociclib au fulvestrant étaient la fatigue (0,6 %), les infections (0,6 %) et la thrombocytopénie (0,6 %).

Le tableau 6 ci-dessous présente les manifestations indésirables qui sont survenues en cours de traitement dans le groupe palbociclib-fulvestrant (durée médiane du traitement : environ 5 mois) et dans le groupe placebo-fulvestrant (durée médiane du traitement : environ 4 mois).

Tableau 6 – Manifestations indésirables* signalées (à une fréquence ≥ 5 % dans le groupe palbociclib) dans le groupe palbociclib-fulvestrant et le groupe placebo-fulvestrant de l'étude PALOMA-3

Effet indésirable	Palbociclib-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 ^a	79	53	9	4	0	< 1
Leucopénie ^b	46	25	< 1	4	0	1
Anémie ^c	26	3	0	10	2	0
Thrombocytopénie ^d	19	2	< 1	0	0	0
Troubles gastro-intestinaux						
Nausées	29	0	0	26	< 1	0
Stomatite ^e	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

Effet indésirable	Palbociclib-fulvestrant (N = 345)			Placebo-fulvestrant (N = 172)		
	Tous grades confon-dus %	Grade 3 %	Grade 4 %	Tous grades confon-dus %	Grade 3 %	Grade 4 %
Pyrexie	9	< 1	0	4	0	0
Œdème périphérique	8	0	0	5	0	0
Infections et infestations						
Infections ^f	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 ^g	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 palbociclib 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

^a. Neutropénie : neutropénie et diminution du nombre de neutrophiles

^b. Leucopénie : leucopénie et diminution du nombre de globules blancs

^c. Anémie : anémie, diminution du taux d'hémoglobine et diminution de l'hématocrite

^d. Thrombocytopénie : thrombocytopénie et diminution du nombre de plaquettes

^e. Stomatite : stomatite aphteuse, chéilite, glossite, glossodynie, ulcération buccale, inflammation des muqueuses, douleur buccale, gêne oropharyngée, douleur oropharyngée, stomatite

^f. 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.

^g. Éruption cutanée : éruption cutanée, éruption maculopapuleuse, éruption prurigineuse, éruption érythémateuse, éruption papuleuse, dermatite, dermatite acnéiforme et éruption toxique cutanée

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Association palbociclib-létrozole pour le traitement endocrinien initial de patientes atteintes

d'un cancer du sein RE+/HER2- localement avancé ou métastatique (étude PALOMA-2)

Les autres effets indésirables qui se sont produits chez < 5 % des patientes du groupe palbociclib-létozole lors de l'étude PALOMA-2 sont les suivants :

Troubles sanguins et lymphatiques : neutropénie fébrile (2,5 %)

Affections cardiovasculaires : thromboembolie veineuse* (3,4 %)

Troubles oculaires : sécheresse oculaire (4,1 %), vision brouillée (3,6 %)

Association palbociclib-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)

Les autres effets indésirables qui sont survenus à une fréquence globale < 5 % chez les patientes ayant reçu l'association palbociclib-fulvestrant dans le cadre de l'étude PALOMA-3 sont les suivants :

Troubles sanguins et lymphatiques : neutropénie fébrile (0,6 %)

Affections cardiovasculaires : thromboembolie veineuse* (2,3 %)

Investigations : hausse du taux d'alanine aminotransférase (4,6 %)

Troubles oculaires : vision brouillée (4,9 %), surproduction lacrymale (4,3 %), sécheresse oculaire (2,9 %)

Atteintes cutanées : sécheresse de la peau (4,9 %)

* Thromboembolie veineuse : embolie pulmonaire, embolie, thrombose veineuse profonde, embolie périphérique et thrombose.

8.4 Résultats hématologiques et biochimiques anormaux

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

Tableau 7 – Anomalies des résultats d'analyses de l'étude PALOMA-2

Anomalies des résultats d'analyse	Palbociclib-létozole (N = 444)			Placebo-létozole (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 palbociclib-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)

Tableau 8 – Incidence des anomalies dans les résultats hématologiques dans le groupe palbociclib-fulvestrant et dans le groupe placebo-fulvestrant de l'étude PALOMA-3

Anomalies de laboratoire	Palbociclib-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 palbociclib-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 6 et 8. Aucun nouveau problème d'innocuité n'a été décelé.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été recensés après l'autorisation de mise en marché du palbociclib. 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/pneumonite non infectieuse, dont des cas ayant entraîné la mort.

Affections de la peau et des tissus sous-cutanés : syndrome d'érythrodysesthésie palmoplantaire.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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 du palbociclib et d'un inhibiteur puissant de la CYP3A ou d'un inducteur puissant de la CYP3A. L'hydrosolubilité du palbociclib dépend du pH. L'administration de comprimés de palbociclib 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.

9.4 Interactions médicament-médicament

Le tableau ci-dessous se fonde sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur d'éventuelles interactions dont on s'attend qu'elles soient intenses et graves (c.-à-d. mettant en cause des associations contre-indiquées).

Tableau 9 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Médicaments pouvant accroître la concentration du palbociclib			
Inhibiteurs puissants de la CYP3A, dont les suivants : itraconazole, clarithromycine, indinavir, kétoconazole, lopinavir, néfazodone, nelfinavir, posaconazole, ritonavir, saquinavir, télaprévir, télithromycine, voriconazole, et pamplemousse ou jus de pamplemousse	EC	Les données d'une étude sur les interactions médicamenteuses ont montré que l'ASC _{inf} et la C _{max} du palbociclib avaient augmenté d'environ 87 % et 34 %, respectivement, après l'administration concomitante de multiples doses d'itraconazole (200 mg par jour) et d'une dose unique de 125 mg de palbociclib.	Il faut éviter l'emploi concomitant du palbociclib et d'inhibiteurs puissants de la CYP3A.
Médicaments pouvant diminuer la concentration du palbociclib			
Inducteurs puissants de la CYP3A, dont les suivants : rifampine, carbamazépine, enzalutamide, phénytoïne et millepertuis	EC	Les données d'une étude sur les interactions médicamenteuses ont montré que l'administration concomitante de multiples doses de 600 mg de rifampine et d'une dose unique de 125 mg de palbociclib avait entraîné des diminutions de 85 % de l'ASC _{inf} et de 70 % de la C _{max} du palbociclib.	Il faut éviter l'emploi concomitant du palbociclib et d'inducteurs puissants de la CYP3A.

Inducteurs modérés de la CYP3A, dont les suivants : modafinil, bosentan, éfavirenz, étravirine et nafcilline	EC	Les données d'une étude sur les interactions médicamenteuses ont montré que l'administration concomitante de multiples doses de modafinil (400 mg par jour) et d'une dose unique de 125 mg de palbociclib avait entraîné des diminutions de l'ASC _{inf} et de la C _{max} du palbociclib d'environ 32 % et 11 %, respectivement.	Dans les cas où il est impossible d'éviter l'utilisation concomitante du palbociclib et d'un inducteur modéré de la CYP3A, il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie du palbociclib.
Médicaments dont la concentration plasmatique peut être modifiée par le palbociclib			
Substrats de la CYP3A sensibles dotés d'une marge thérapeutique étroite, dont les suivants : midazolam, alfentanil, cyclosporine, dihydroergotamine, ergotamine, évérolimus, fentanyl, pimozone, quinidine, sirolimus et tacrolimus	EC	Lors de l'administration du midazolam en concomitance avec de multiples doses de palbociclib, l'ASC _{inf} et la C _{max} du midazolam ont augmenté de 61 % et de 37 %, respectivement	Il peut être nécessaire de réduire la dose de substrats de la CYP3A sensibles qui sont dotés d'une marge thérapeutique étroite.

Légende : EC = étude clinique

Médicaments élevant le pH gastrique

Comprimés : Une étude menée auprès de sujets sains a révélé que l'administration concomitante d'un seul comprimé de palbociclib 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 de palbociclib à 125 mg. L'effet de l'administration concomitante d'un seul comprimé de palbociclib 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 H₂ 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.

Analogues de l'hormone de libération de la 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.

9.5 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.

Comprimés : Les effets de la consommation d'aliments sur l'exposition au palbociclib après l'administration de comprimés de palbociclib ont été évalués chez des sujets sains. L'ASC_{inf} et la C_{max} du palbociclib qui ont été observées lorsque les comprimés de palbociclib ont été administrés après un jeûne nocturne ont augmenté respectivement de 22 % et de 26 % lorsque les comprimés de palbociclib 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 de palbociclib. Il apparaît donc d'après ces résultats que les comprimés de palbociclib peuvent être pris avec ou sans aliments.

9.6 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.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les effets de TARO-PALBOCICLIB sur les résultats des épreuves de laboratoire n'ont pas été étudiés.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 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 G₁ 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 D₁ 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.

10.2 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_{max} 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.

10.3 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 10 fait état des paramètres pharmacocinétiques du palbociclib et du létozole qui ont été observés dans l'étude A5481003.

Tableau 10 – 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 ^a						
Traitement	C _{max} (ng/mL)	ASC ₍₀₋₂₄₎ (ng.h/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	Cl/F (L/h)	V _z 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 ^a						
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₍₀₋₂₄₎ = aire sous la courbe de la concentration plasmatique de 0 à 24 heures après administration; Cl/F = clairance apparente d'une dose orale; C_{max} = concentration plasmatique maximale observée; % CV = coefficient de variation; LÉT = létozole; N = nombre total de patientes du groupe; PAL = palbociclib; T_{max} = temps écoulé avant l'atteinte de la C_{max}; t_{1/2} = demi-vie plasmatique terminale; V_z/F = volume de distribution apparent

a. Moyenne géométrique (% CV) pour tous les paramètres pharmacocinétiques, sauf le T_{max} (médiane [min.-max.]) et le t_{1/2} (moyenne arithmétique [± écart type])

Absorption : Le T_{max} du palbociclib est généralement de 4 à 12 heures suivant l'administration orale

d'une dose unique de palbociclib sous forme de comprimés. La biodisponibilité absolue moyenne du palbociclib s'est établie à 46 % après l'administration orale d'une dose de 125 mg. En général, après l'administration de doses de palbociclib comprises entre 25 et 225 mg, l'ASC et la C_{\max} 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 univoitidiennes répétées. On a observé une bioaccumulation du palbociclib après l'administration de doses univoitidiennes répétées : le rapport d'accumulation médian a été de 2,4 (min.-max. : 1,5-4,2).

Effets de la consommation d'aliments

Comprimés : Les effets de la consommation d'aliments sur l'exposition au palbociclib après l'administration de comprimés de palbociclib ont été évalués chez des sujets sains. L' ASC_{inf} et la C_{\max} du palbociclib qui ont été observées lorsque les comprimés de palbociclib ont été administrés après un jeûne nocturne ont augmenté respectivement de 22 % et de 26 % lorsque les comprimés de palbociclib 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 de palbociclib. Il apparaît donc d'après ces résultats que les comprimés de palbociclib 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}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.

Élimination : 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}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 (< 18 ans) : Selon le peu de données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité du palbociclib n'ont pas été établies chez les enfants. Santé Canada n'a donc pas autorisé d'indication pour cette population.

Au cours d'une étude de phase I menée auprès de 34 patients (âge ≥ 4 ans et ≤ 21 ans), dont 30 enfants (âge ≥ 4 ans et < 18 ans), atteints de tumeurs cérébrales évolutives ou réfractaires (à l'exception de gliomes de bas grade) et dont la protéine du rétinoblastome (pRb) était intacte, le palbociclib a été administré par voie orale en monothérapie à des doses unquotidiennes de 50, de 75 ou de 95 mg/m² pendant les 21 premiers jours d'un cycle de 28 jours. La dose maximale tolérée a été établie à 75 mg/m² par jour, pendant 21 jours d'un cycle de 28 jours. À la suite de l'administration de doses uniques et de doses multiples, les C_{max} et ASC_{fin} moyennes du palbociclib ont augmenté de façon quasi proportionnelle à la dose chez les enfants. Le T_{max} médian du palbociclib a été de 4 à 8 heures pour les trois doses. Les C_{max} et ASC₂₄ moyennes à l'état d'équilibre pour la dose de 75 mg/m² chez les enfants étaient respectivement de 109 ng/mL et de 1706 ng•h/mL. L'exposition au palbociclib à l'état d'équilibre (C_{max} et ASC₂₄) observée à la dose de 75 mg/m² au cours de cette étude était comparable à celle constatée chez les adultes qui avaient reçu des doses quotidiennes de 125 mg de palbociclib.

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_{lib} 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_{tot}) avait augmenté respectivement de 39 %, de 42 % et de 31 % en présence d'une insuffisance rénale légère (60 mL/min \leq ClCr $<$ 90 mL/min), modérée (30 mL/min \leq ClCr $<$ 60 mL/min) ou sévère (ClCr $<$ 30 mL/min), par rapport aux sujets présentant une fonction rénale normale (ClCr \geq 90 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.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

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

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANUTENTION

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

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

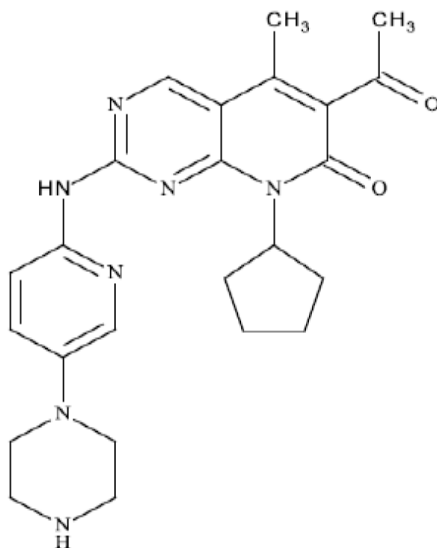
Substance pharmaceutique

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(8H)-one

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₄H₂₉N₇O₂; 447,53 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : 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.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques, par indication

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

L'efficacité du 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 palbociclib-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 palbociclib-létrozole et placebo-létrozole. 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).

Le palbociclib 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 11 – Résumé des données démographiques et d'autres caractéristiques initiales – Étude PALOMA-2 (population de l'analyse selon l'intention de traiter)

Caractéristique	Palbociclib-létrozole (N = 444)	Placebo-létrozole (N = 222)
Âge (ans)		
Médiane (min.-max.)	62 (30-89)	61 (28-88)
< 65 ans, n (%)	263 (59,2)	141 (63,5)
³ 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 ^a , 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 11 – Résumé des données démographiques et d'autres caractéristiques initiales – Étude PALOMA-2 (population de l'analyse selon l'intention de traiter)

Caractéristique	Palbociclib-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
a. 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 palbociclib-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.

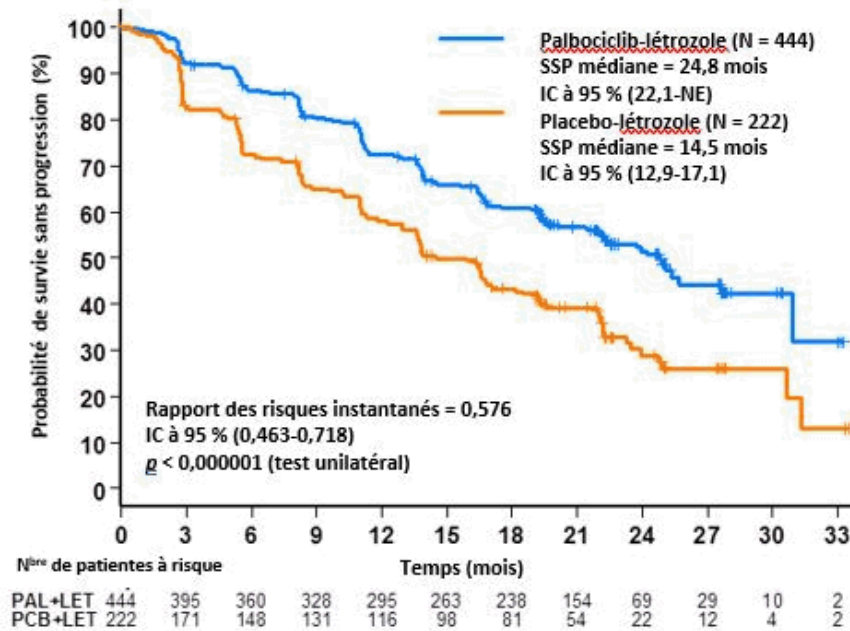
Les résultats de l'analyse principale de la SSP pour l'étude PALOMA-2 sont résumés au tableau 12, et la courbe de Kaplan-Meier de la SSP est présentée à la figure 1.

Tableau 12 – Résultats relatifs à la survie sans progression – Étude PALOMA-2 (population de l'analyse selon l'intention de traiter)

	Analyse principale	
	Palbociclib-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 p)	0,576 (0,463-0,718), p < 0,000001	

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

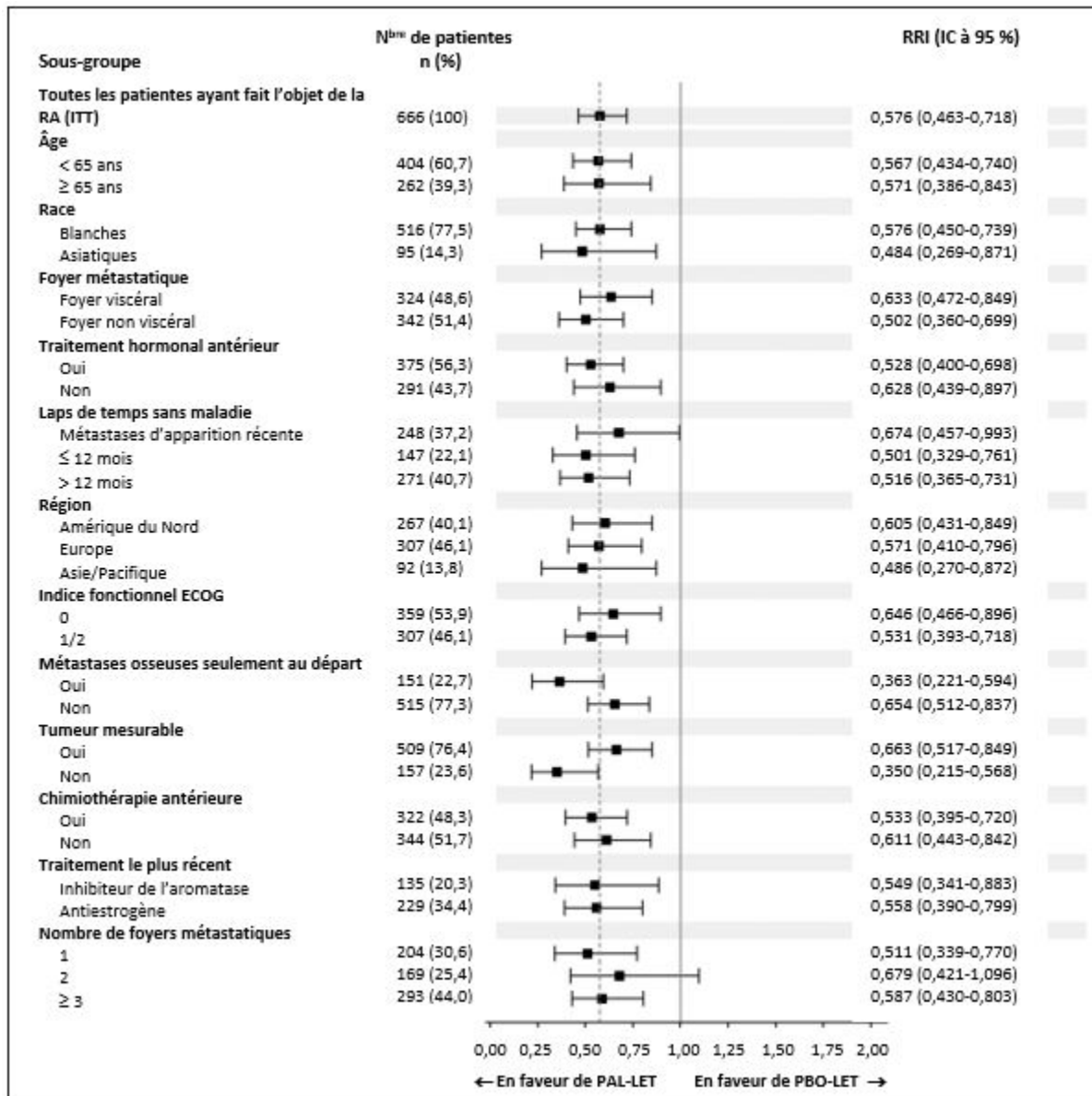
Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression – Étude PALOMA-2 (évaluation par l'investigateur, population de l'analyse selon l'intention de traiter)



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 palbociclib-létozole.

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, létozole ou exémestane; antiestrogène = 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 = létozole; 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 palbociclib-létrozole que dans le groupe placebo-létrozole (60,7 % versus 49,1 %, tableau 13). 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 13 – Taux de réponse objective – Réponses confirmées – Étude PALOMA-2 (évaluation par l'investigateur – population de l'analyse selon l'intention de traiter)

	Palbociclib-létrozole % (IC à 95 %)	Placebo-létrozol % (IC à 95 %)
Patientes dont la maladie était mesurable	N = 338	N = 171
Taux de réponse objective^b Évaluation par l'investigateur ^c	60,7 (55,2-65,9)	49,1 (41,4-56,9)
Rapport de cotes (IC exact à 95 %)	1,59 (1,08-2,35)	
Valeur <i>p</i> ^a	0,0090	
Réponse confirmée	n (%)	n (%)
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*

- Valeur unilatérale de *p* obtenue au moyen du test exact de Fisher.
- Réponses objectives = réponses complètes + réponses partielles.
- La tumeur était mesurable au début de l'étude chez 338 patientes du groupe palbociclib-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 palbociclib-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).

Après un suivi d'une durée médiane de 90 mois, l'analyse finale de la SG a été réalisée (435 décès étaient survenus chez 65,3 % des patientes soumises à la répartition aléatoire). La SG médiane s'est établie à 53,8 mois dans le groupe palbociclib-létrozole et à 49,8 mois dans le groupe placebo-létrozole (RRI = 0,921 [IC à 95 % : 0,755-1,124]; différence non statistiquement significative).

Association palbociclib-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 palbociclib-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 palbociclib-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 périménopause vs ménopause) et présence de métastases viscérales.

Le palbociclib 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 périménopause 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 14 ci-dessous.

Tableau 14 – Résumé des caractéristiques démographiques et d’autres caractéristiques initiales – Étude PALOMA-3 (population de l’analyse selon l’intention de traiter)

Caractéristiques	Palbociclib-fulvestrant (N = 347)	Placebo-fulvestrant (N = 174)
Âge (ans)		
Médiane (min.-max.)	57 (30-88)	56 (29-80)
< 65 ans, n (%)	261 (75,2)	131 (75,3)
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)
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 ^a , n (%)		
Oui	274 (79,0)	136 (78,2)
Non	73 (21,0)	38 (21,8)
Métastases viscérales ^a , n (%)		
Oui	206 (59,4)	105 (60,3)
Non	141 (40,6)	69 (39,7)
Statut ménopausique ^{a,b} , 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)

Tableau 14 – Résumé des caractéristiques démographiques et d’autres caractéristiques initiales – Étude PALOMA-3 (population de l’analyse selon l’intention de traiter)

Caractéristiques	Palbociclib-fulvestrant (N = 347)	Placebo-fulvestrant (N = 174)
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

a. D’après la répartition aléatoire.

b. La ménopause était définie par la présence d’au moins l’une des caractéristiques suivantes : 1) âge \geq 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.

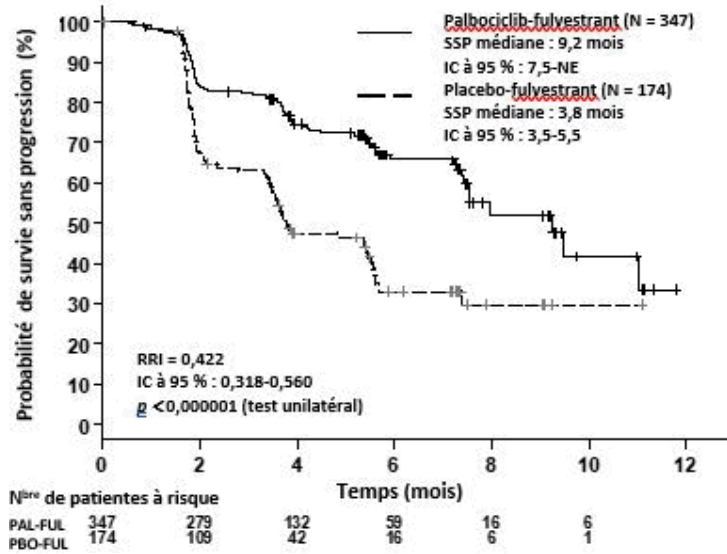
Le paramètre d’évaluation principal de cette étude était la SSP déterminée par l’investigateur selon les critères RECIST 1.1, qui correspondait par définition au temps écoulé entre la répartition aléatoire et la mise en évidence des premiers signes de reprise de la progression de la maladie ou le décès (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 palbociclib-fulvestrant, comparativement à celles traitées par l’association placebo-fulvestrant. Le tableau 15 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 15 – Résultats de l’analyse principale de l’efficacité – Étude PALOMA-3 (évaluation par l’investigateur, population de l’analyse selon l’intention de traiter)

	Palbociclib-fulvestrant (N = 347)	Placebo-fulvestrant (N = 174)
SSP		
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

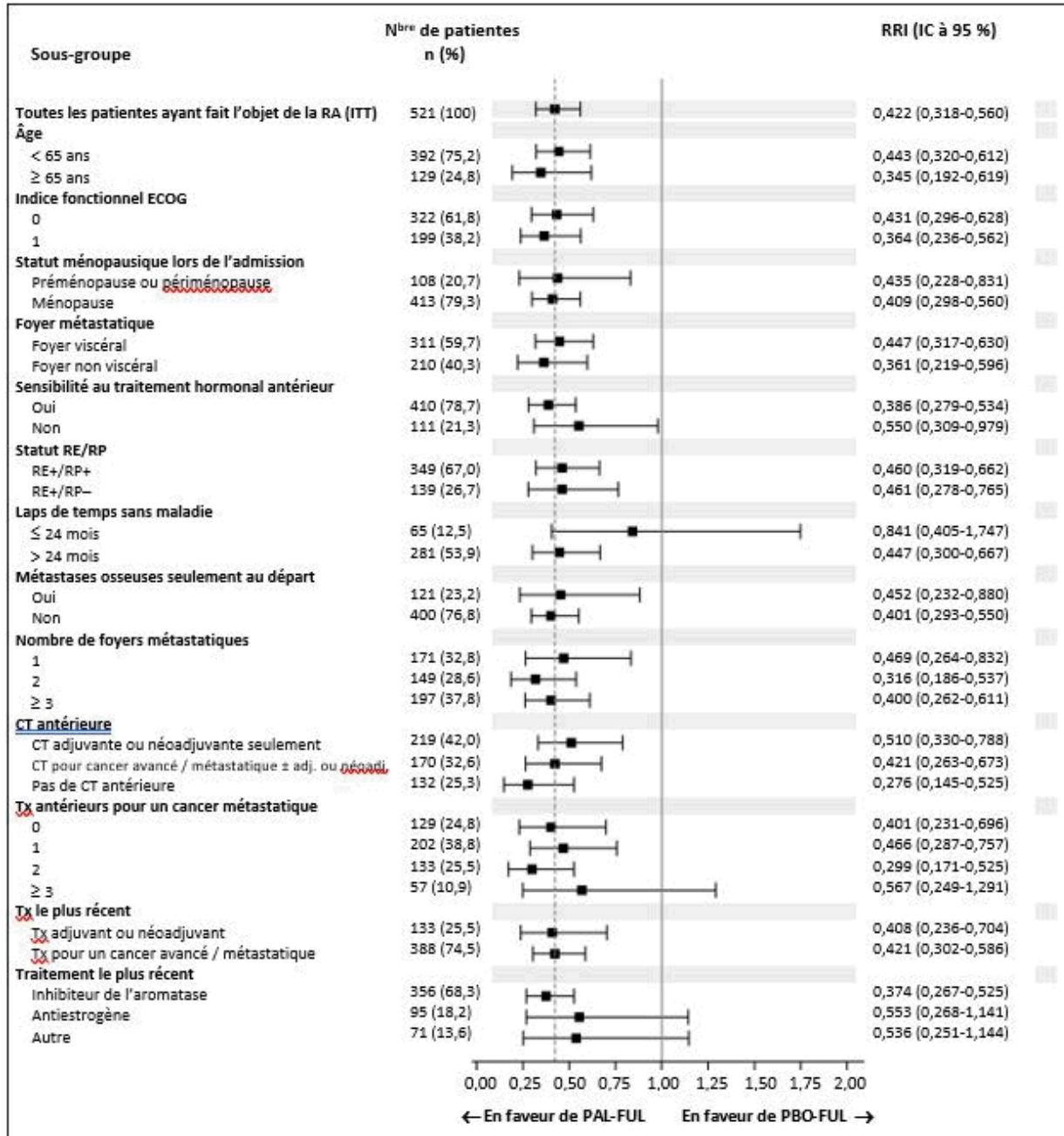
Figure 3. Courbe de Kaplan-Meier de la survie sans progression – Étude PALOMA-3 (évaluation par l'investigateur, population de l'analyse selon l'intention de traiter)



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 palbociclib-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 palbociclib-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 palbociclib-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 palbociclib-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).

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude de biodisponibilité comparative croisée, à répartition aléatoire et avec permutation double, deux traitements et deux périodes, portant sur une dose orale unique (1 x 125 mg) des comprimés ^{Pr}Taro-Palbociclib et des comprimés ^{Pr}Ibrance^{MD} a été menée à jeun chez des sujets adultes en bonne santé. Les données provenant des 31 sujets inclus dans l'analyse statistique sont résumées ci-dessous :

TABLEAU SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Palbociclib (1 x 125 mg) Moyenne géométrique⁵ Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%) ⁵	Intervalle de confiance
ASC _T (h•ng/mL)	2052,66 2076,05 (22,41)	2067,70 2124,52 (23,79)	99,3	95,7 - 103,1
ASC _{0-72h} (h•ng/mL)	1837,74 1880,86 (21,19)	1881,28 1927,55 (22,29)	97,7	93,4 - 102,2
ASC _I (ng•h/mL)	2087,80 2144,64 (23,15)	2130,12 2191,96 (24,68)	98,0	93,8 - 102,4
C _{MAX} (ng/mL)	71,46 71,86 (24,39)	69,7149 71,75 (23,30)	102,5	96,9 - 108,5
T _{MAX} ³ (h)	6,00 (3,00 - 10,00)	6,50 (3,00 - 10,00)		
T _½ ⁴ (h)	24,28 (13,27)	23,48 (13,95)		

¹ Comprimés Taro-Palbociclib dosés à 125 mg (Taro Pharmaceuticals Inc.)

² Comprimés ^{Pf}Ibrance^{MD} (palbociclib) dosés à 125 mg (Pfizer Canada SRI)

³ Exprimé sous forme de médiane (tranche)

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV)

⁵ Moyenne des moindres carrés

Une étude de biodisponibilité comparative croisée, à répartition aléatoire et avec permutation double, deux traitements et deux périodes, portant sur une dose orale unique (1 x 125 mg) des comprimés ^{Pf}Taro-Palbociclib et des comprimés ^{Pf}Ibrance^{MD} a été menée à jeun avec un prétraitement de Sandoz Rabéprazole [comprimés entérosolubles de rabéprazole sodique à 40 mg (20 mg x 2)] de Sandoz Canada Inc. chez des sujets adultes en bonne santé. Les données provenant des 54 sujets inclus dans l'analyse statistique sont résumées ci-dessous :

TABLEAU SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Palbociclib (1 x 125 mg) Moyenne géométrique⁵ Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%) ⁵	Intervalle de confiance
ASC _T (h•ng/mL)	1862,65 1940,40 (27,46)	2203,85 2243,78 (18,84)	84,5	81,0 - 88,2
ASC _{0-72h} (h•ng/mL)	1666,13 1737,32 (27,76)	1973,22 2008,78 (18,78)	84,4	80,9 - 88,8
ASC _i (ng•h/mL)	1937,24 2017,03 (27,27)	2289,60 2330,53 (18,70)	84,6	81,1 - 88,2
C _{MAX} (ng/mL)	55,40 58,95 (33,33)	66,53 68,17 (22,21)	83,3	78,4 - 88,5
T _{MAX} ³ (h)	7,50 (3,00 - 11,00)	7,50 (2,00 - 11,00)		
T _½ ⁴ (h)	25,19 (12,42)	24,98 (13,11)		

¹ Comprimés Taro-Palbociclib dosés à 125 mg (Taro Pharmaceuticals Inc.)

² Comprimés ^{Pf}Ibrance[®] (palbociclib) dosés à 125 mg (Pfizer Canada SRI)

³ Exprimé sous forme de médiane (tranche)

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV)

⁵ Moyenne des moindres carrés

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : Les principales observations potentiellement pertinentes pour l'humain concernant les organes cibles des effets toxiques du palbociclib intéressaient notamment les organes hémato-lymphopoiétiques 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 ≥ 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-lymphopoiétiques, les organes reproducteurs mâles, la dentition et le tissu adipeux.

Cancérogénicité : On a évalué la cancérogénicité 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 cancérogène 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 cancérogènes 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.

Toxicologie 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 ≥ 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.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUITS À L'APPUI

1. Ibrance^{MD} (comprimés de palbociclib, 75 mg, 100 mg et 125 mg), contrôle de présentation 273901, Monographie de produit, Pfizer Canada SRI. (7 mars 2024)

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

P^rTARO-PALBOCICLIB

Comprimés de palbociclib

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **TARO-PALBOCICLIB** 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 **TARO-PALBOCICLIB** sont disponibles.

Vous recevrez **TARO-PALBOCICLIB** 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

TARO-PALBOCICLIB doit être administré sous la surveillance d'un professionnel de la santé expérimenté dans l'administration des médicaments anticancéreux.

TARO-PALBOCICLIB peut causer l'effet secondaire grave suivant :

- **Neutropénie** : nombre anormalement bas de globules blancs dans le sang.

Pourquoi utilise-t-on TARO-PALBOCICLIB?

TARO-PALBOCICLIB est un médicament sur ordonnance. Il est utilisé pour traiter le cancer du sein caractérisé par la présence de récepteurs hormonaux qui s'est propagé à d'autres parties du corps. Il s'utilise avec :

- Des inhibiteurs de l'aromatase : chez les femmes ménopausées ou chez les hommes pour traiter le cancer du sein caractérisé par la présence de récepteurs d'œstrogènes positifs.
- Du fulvestrant : pour traiter le cancer du sein à récepteurs hormonaux positifs qui n'a pas répondu à d'autres traitements hormonaux. Les femmes qui ne sont pas ménopausées doivent aussi prendre un médicament qui abaisse la quantité d'hormones sexuelles produites par le corps (un analogue de l'hormone de libération de la lutéostimuline [LHRH]).

Comment TARO-PALBOCICLIB 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.

Lorsque TARO-PALBOCICLIB 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 de TARO-PALBOCICLIB?

Ingrédient médicinal : palbociclib

Ingrédients non médicinaux : acide citrique anhydre, dioxyde de silice colloïdale, crospovidone, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, fumarate de stéaryle sodique, acide succinique.

Constituants de l'enrobage :

Comprimés de 75 mg et 125 mg : FD&C bleu n° 2, hypromellose, oxyde de fer rouge, dioxyde de titane et triacétine.

Comprimés de 100 mg : FD&C bleu n° 2, hypromellose, oxyde de fer jaune, dioxyde de titane et triacétine.

TARO-PALBOCICLIB se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés de 75 mg, 100 mg et 125 mg

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

N'utilisez pas TARO-PALBOCICLIB dans les cas suivants :

- Vous êtes allergique au palbociclib ou à n'importe quel autre ingrédient de TARO-PALBOCICLIB.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre TARO-PALBOCICLIB, afin d'aider à éviter les effets secondaires et assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états 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.

Autres mises en garde

TARO-PALBOCICLIB peut entraîner :

- **des infections graves ou potentiellement mortelles.** Votre professionnel de la santé déterminera quand se feront les prises de sang et en interprétera les résultats;
- **une neutropénie et une leucopénie (faible nombre de globules blancs);**
- **une anémie (faible nombre de globules rouges);**
- **des troubles pulmonaires (pneumonite).** Durant le traitement, TARO-PALBOCICLIB peut causer une inflammation sévère des poumons pouvant être mortelle;
- **la formation de caillots sanguins (thromboembolie veineuse) :** dans les poumons, les bras ou les jambes.

Consultez le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre** ci-dessous pour de plus amples renseignements sur ces effets et d'autres effets secondaires graves.

Grossesse, allaitement, fertilité

Femmes

- TARO-PALBOCICLIB ne doit être utilisé que par les femmes qui sont ménopausées, ou qui ne sont pas ménopausées et qui prennent un médicament qui empêche leurs ovaires de produire des estrogènes.
- TARO-PALBOCICLIB ne doit pas être pris durant la grossesse. Si vous êtes enceinte, croyez l'être ou songez à le devenir, parlez-en à votre professionnel de la santé. TARO-PALBOCICLIB pourrait avoir des effets nocifs pour le bébé à naître.
- Si vous êtes apte à avoir des enfants et que vous prenez TARO-PALBOCICLIB, vous devrez

utiliser une méthode contraceptive efficace pendant toute la durée du traitement et pendant au moins 21 jours après la prise de la dernière dose. Discutez avec votre professionnel de la santé des méthodes contraceptives qui pourraient vous convenir.

- Si vous allaitez ou avez l'intention de le faire, consultez votre professionnel de la santé. On ignore si TARO-PALBOCICLIB passe dans le lait maternel. Votre professionnel de la santé et vous devrez déterminer ensemble si vous allez prendre TARO-PALBOCICLIB ou allaiter. Vous ne devez pas faire les deux.

Hommes

- Si vous êtes un homme dont la partenaire est apte à avoir des enfants, vous devez utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement par TARO-PALBOCICLIB et pendant au moins 97 jours après la prise de la dernière dose de TARO-PALBOCICLIB.
- TARO-PALBOCICLIB peut avoir un effet sur la fertilité masculine. Avant d'entreprendre un traitement par TARO-PALBOCICLIB, les hommes devraient discuter avec leur professionnel de la santé de la possibilité de conserver leur sperme.

TARO-PALBOCICLIB 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 : TARO-PALBOCICLIB peut entraîner de la fatigue et provoquer des étourdissements. Attendez de voir comment vous vous sentez après avoir reçu TARO-PALBOCICLIB avant de conduire ou d'utiliser une machine.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec TARO-PALBOCICLIB :

- médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes (antibiotiques; p. ex., clarithromycine, nafcilline, rifampine et télithromycine);
- 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, une plante médicinale utilisée pour traiter la dépression;
- pamplemousse. 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 de TARO-PALBOCICLIB présente dans votre organisme.

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

Comment prendre les comprimés TARO-PALBOCICLIB :

Prenez toujours les comprimés TARO-PALBOCICLIB exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. Votre professionnel de la santé pourrait ajuster votre dose si vous présentez certains effets secondaires. Ne modifiez pas la dose de TARO-PALBOCICLIB que vous prenez et n'arrêtez pas de

prendre TARO-PALBOCICLIB, à moins que votre professionnel de la santé ne vous l'ait demandé. En cas de doute, vérifiez auprès de votre professionnel de la santé.

Vérifiez que le pharmacien vous a bien remis des **comprimés** TARO-PALBOCICLIB.

- **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 TARO-PALBOCICLIB doivent être avalés en entier, **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 de TARO-PALBOCICLIB doit être prise environ à la même heure tous les jours.
- Si vous vomissez après avoir pris une dose de TARO-PALBOCICLIB, 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 : Une comprimé TARO-PALBOCICLIB avec ou sans nourriture une fois par jour pendant 21 jours suivis de 7 jours sans traitement par TARO-PALBOCICLIB.

Surdose:

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris une trop grande quantité de TARO-PALBOCICLIB, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise:

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 TARO-PALBOCICLIB?

Lorsque vous prenez TARO-PALBOCICLIB, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets secondaires possibles :

- 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
- Constipation
- Éruption cutanée

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Anémie (faible nombre de globules rouges) : fatigue, baisse d'énergie, faiblesse, essoufflement		√	
Infections : fièvre, frissons, étourdissements, faiblesse, essoufflement		√	
Neutropénie et leucopénie (faible nombre de globules blancs) : infection, fièvre		√	
FRÉQUENT			
Diarrhée	√		
Fièvre		√	
Érythrodysesthésie palmoplantaire (« syndrome mains-pieds ») : rougeur ou enflure des paumes, cors épais et ampoules sur les paumes ou la plante des pieds, picotements ou sensation de brûlure sur la peau, perte de souplesse de la peau		√	
Thrombocytopénie (faible taux de plaquettes) : tendance accrue aux ecchymoses ou aux saignements		√	
Thromboembolie veineuse (caillots sanguins) : <ul style="list-style-type: none"> • Embolie pulmonaire (poumon) : douleur à la poitrine qui peut s'intensifier quand la respiration est profonde, toux, crachats sanglants, essoufflement • Thrombose veineuse profonde (jambe ou bras) : enflure, douleur, bras ou jambe pouvant être chauds au toucher et rouges 			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
INCONNU			
Troubles pulmonaires (pneumonite) : 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 qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être 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 secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation:

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

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

Pour en savoir plus sur TARO-PALBOCICLIB :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.taro.ca), ou peut être obtenu en communiquant avec le promoteur, Taro Pharmaceuticals Inc., au 1-800-268-1975.

Le présent feuillet a été rédigé par

Taro Pharmaceuticals Inc.
130 East Drive
Brampton, Ontario, L6T, 1C1

Dernière révision : 17 septembre 2024

Toutes les marques de commerce sont la propriété de leurs détenteurs respectifs.